

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yescarta 0,4 – 2×10^8 κύτταρα διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το Yescarta (axicabtagene ciloleucel) είναι ένα προϊόν με βάση γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T κύτταρα διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση ενός ρετροϊκού φορέα ο οποίος εκφράζει έναν αντι-CD19 χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR) που αποτελείται από ένα μεταβλητό τμήμα αντισώματος αντι-CD19 μονής αλυσίδας προερχόμενο από ποντικούς (ScFv), συζευγμένο με τη συνδιεγερτική περιοχή CD28 και την περιοχή σηματοδότησης CD3-ζ.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος έγχυσης Yescarta περιέχει axicabtagene ciloleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T κυττάρων γενετικά τροποποιημένων ώστε να εκφράζουν έναν αντι-CD19 χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα). Το φαρμακευτικό προϊόν συσκευάζεται σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει συνολικά μια διασπορά κυττάρων για την έγχυση μίας στοχευμένης δόσης 2×10^6 αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων ανά kg σωματικού βάρους (εύρος: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ κύτταρα/kg), με μέγιστο τα 2×10^8 αντι-CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα εναιωρημένα σε κρυσταλλικό διάλυμα.

Κάθε σάκος έγχυσης περιέχει περίπου 68 mL διασποράς προς έγχυση.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σάκος Yescarta περιέχει 300 mg νατρίου και 3,4 mL διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO). Το Yescarta ενδέχεται να περιέχει υπολειπόμενες ποσότητες γενταμικίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Διαυγής έως αδιαφανής, λευκή έως ερυθρή διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Yescarta ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα (DLBCL) και υψηλού βαθμού λέμφωμα B-κυττάρων (HGBL) που υποτροπιάζει εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση ή είναι ανθεκτικό στη χημειοανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής.

Το Yescarta ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό (r/r) DLBCL και πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (PMBCL), έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής χορηγούμενης αγωγής.

Το Yescarta ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με r/r οζώδες λέμφωμα (FL), έπειτα από τρεις ή περισσότερες γραμμές συστηματικής χορηγούμενης αγωγής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Yescarta πρέπει να χορηγείται σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta. Πριν από την έγχυση, πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης για χρήση σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης, πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση.

Δοσολογία

Το Yescarta προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία αποτελείται από μία μονή δόση προς έγχυση, η οποία περιέχει μια διασπορά προς έγχυση CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε έναν σάκο έγχυσης. Η στοχευόμενη δόση είναι 2×10^6 CAR-θετικά, βιώσιμα T κύτταρα ανά kg σωματικού βάρους (εντός εύρους $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ κύτταρα/kg) με 2×10^8 CAR-θετικά, βιώσιμα T κύτταρα το μέγιστο για ασθενείς βάρους 100 kg και άνω.

Η διαθεσιμότητα του Yescarta πρέπει να επιβεβαιωθεί πριν από την έναρξη του σχήματος καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

Προπαρασκευαστική θεραπεία (χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων)

- Πριν από την έγχυση του Yescarta, πρέπει να χορηγείται ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα καταστροφής των λεμφοκυττάρων, αποτελούμενο από ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m^2 και ενδοφλέβια φλουδαραβίνη 30 mg/m^2 . Οι συνιστώμενες ημέρες είναι η 5^η, η 4^η και η 3^η ημέρα πριν από την έγχυση του Yescarta.

Προπαρασκευαστική φαρμακευτική αγωγή

- Συνιστάται η χορήγηση παρακεταμόλης 500-1.000 mg από στόματος και διφαινυδραμίνης 12,5 mg έως 25 mg ενδοφλεβίως ή από στόματος (ή ισοδύναμων) περίπου 1 ώρα πριν από έγχυση του Yescarta.
- Δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών, καθώς ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση του Yescarta.

Παρακολούθηση

- Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε ημερήσια βάση για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση για τυχόν σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS, νευρολογικά συμβάντα και άλλες τοξικότητες. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία ή συμπτώματα CRS και/ή νευρολογικά συμβάντα.
- Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την κρίση του ιατρού.
- Πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς να παραμείνουν κοντά σε ειδικευμένη κλινική μονάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ενεργό HIV, HBV ή HCV λοίμωξη.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Yescarta σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Yescarta πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Το Yescarta δεν πρέπει να ακτινοβολείται. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο έγχυσης και στην κασέτα Yescarta.

Χορήγηση

- Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Πρέπει να εξασφαλίζεται η διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμού έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση.
- Το Yescarta προορίζεται για αυτόλογη χρήση μόνο. Πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο Yescarta.
- Αφού εκπλύνετε τη σωλήνωση, ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου Yescarta πρέπει να χορηγηθεί με έγχυση εντός 30 λεπτών είτε υπό την επίδραση της βαρύτητας είτε με τη χρήση περισταλτικής αντλίας.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, τη χορήγηση, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη του Yescarta, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στη γενταμυκίνη (ένα πιθανό ίχνος καταλοίπου).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις για χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένων θεραπειών που βασίζονται σε κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του θεραπευμένου ασθενούς πρέπει να διατηρούνται για διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

Αυτόλογη χρήση

Το Yescarta προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει να χορηγείται, σε καμία περίπτωση, σε άλλους ασθενείς. Πριν από την έγχυση, πρέπει να επαληθεύεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς που αναγράφονται στον σάκο έγχυσης και στην κασέτα Yescarta. Το Yescarta δεν πρέπει να χορηγείται, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στον ειδικό για τον ασθενή σάκο έγχυσης και στην επισήμανση της κασέτας δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

Παρακολούθηση μετά την έγχυση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε ημερήσια βάση για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση για τυχόν σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS, νευρολογικά συμβάντα και άλλες τοξικότητες. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία/συμπτώματα CRS και/ή νευρολογικά συμβάντα. Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την κρίση του ιατρού.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να παραμείνουν κοντά σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση, καθώς και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα CRS ή νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ζωτικά σημεία και οι οργανικές λειτουργίες πρέπει να παρακολουθούνται αναλόγως της βαρύτητας της αντίδρασης.

Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας

Λόγω των κινδύνων που συσχετίζονται με τη θεραπεία Yescarta, η έγχυση πρέπει να αναβάλλεται, εάν ένας ασθενής έχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω παθήσεις:

- Μη εξαλειφθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερα πνευμονικές αντιδράσεις, καρδιακές αντιδράσεις ή υπόταση) συμπεριλαμβανομένων αυτών από προηγούμενες χημειοθεραπείες.
- Ενεργή, μη ελεγχόμενη λοίμωξη.
- Ενεργή νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD).

Ορολογικές εξετάσεις

Πρέπει να πραγματοποιηθούν εξετάσεις ανίχνευσης HBV, HCV και HIV πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή του Yescarta (βλ. παράγραφο 4.2).

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστού και κυττάρων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Yescarta δεν πρέπει να γίνουν δότες αίματος, οργάνων, ιστών ή κυττάρων για μεταμόσχευση.

Συνοδός νόσος

Οι ασθενείς με ενεργή διαταραχή του ΚΝΣ ή ανεπαρκή νεφρική, ηπατική, πνευμονική ή καρδιακή λειτουργία είναι πιθανό να είναι πιο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

Πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Yescarta σε ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ. Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος του Yescarta δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν εκδηλώσει σε κάποιο βαθμό CRS. Με το Yescarta έχει παρατηρηθεί πολύ συχνά βαριάς μορφής CRS, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων αντιδράσεων, με χρόνο έως την έναρξη του συνδρόμου από 1 έως 12 ημέρες στη μελέτη ZUMA-1 και στη μελέτη ZUMA-7, καθώς και 1 έως 11 ημέρες στη μελέτη ZUMA-5 (βλ. παράγραφο 4.8). Το CRS πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά την κρίση του ιατρού, βάσει της κλινικής εικόνας του ασθενούς και σύμφωνα με τον αλγόριθμο διαχείρισης του CRS που παρέχεται στον Πίνακα 1. Θεραπεία με βάση αναστολέα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) όπως είναι η τοσιλιζουμάμπη έχει χορηγηθεί για το σχετιζόμενο με το Yescarta μέτριο ή σοβαρό CRS.

Πριν από την έγχυση του Yescarta, πρέπει να βρίσκεται στο κέντρο και να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης για την αντιμετώπιση του CRS.

Μετά την έγχυση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα CRS σε ημερήσια βάση για τουλάχιστον 10 ημέρες στις ειδικευμένες κλινικές μονάδες. Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την κρίση του ιατρού.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να παραμείνουν κοντά σε ειδικευμένη κλινική μονάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση, καθώς και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα CRS. Έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη βελτίωση ορισμένων από τα συμπτώματα CRS που εκδηλώνουν οι ασθενείς που λαμβάνουν το Yescarta. Οι αλγόριθμοι αυτοί περιλαμβάνουν τη χρήση τοσιλιζουμάμπης ή τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του μέτριας βαρύτητας, βαριάς μορφής ή απειλητικού για τη ζωή CRS, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν CRS βαθμού 2 ή υψηλότερου (π.χ. υπόταση, μη ανταπόκριση σε υγρά ή υποξία που απαιτεί συμπληρωματική οξυγόνοση) πρέπει να παρακολουθούνται με συνεχή καρδιακή τηλεμετρία και παλμική οξυμετρία. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν βαρύ CRS, εξετάστε το ενδεχόμενο πραγματοποίησης ηχοκαρδιογραφήματος για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση βαρέος ή απειλητικού για τη ζωή CRS, εξετάστε το ενδεχόμενο υποστηρικτικής θεραπείας εντατικής φροντίδας.

Το Yescarta δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη ή φλεγμονώδη νόσο έως ότου οι παθήσεις αυτές έχουν αποκατασταθεί.

Το CRS έχει γνωστοποιηθεί ότι συσχετίζεται με δυσλειτουργία τελικού οργάνου (π.χ. ηπατική, νεφρική, καρδιακή και πνευμονική). Επίσης, μπορεί να προκύψει επιδείνωση υποκείμενων οργανικών παθολογιών επί εδάφους CRS. Η διαχείριση των ασθενών με ιατρικά σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με πρότυπα εντατικής φροντίδας και πρέπει να εξετάζονται μέτρα όπως ηχοκαρδιογραφία.

Για τη διάγνωση του CRS απαιτείται ο αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης. Σε περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, πρέπει να εξεταστεί η ύπαρξη λοίμωξης και να αντιμετωπιστεί με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά, υγρά και άλλη υποστηρικτική αγωγή, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Σε ασθενείς με βαριάς μορφής ή μη ανταποκρινόμενο CRS πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης του ασθενούς για την παρουσία αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστικοκυττάρωσης/συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων (HLH/MAS).

Το Yescarta συνεχίζει να εκπύσσεται και εμμένει μετά τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών. Οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) δεν συνιστώνται για τη διαχείριση του CRS που συσχετίζεται με το Yescarta.

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες οδηγίες ταξινόμησης και διαχείρισης του CRS

Βαθμός CRS^α	Τοσιλιζουμάμπη	Κορτικοστεροειδή
Βαθμού 1 Τα συμπτώματα χρήζουν συμπτωματικής θεραπείας μόνο (π.χ. πυρετός, ναυτία, κόπωση, κεφαλαλγία, μυαλγία, κακουχία).	Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 24 ώρες, απαιτείται διαχείριση όπως στο CRS Βαθμού 2.	Δ/Ε
Βαθμού 2 Τα συμπτώματα χρήζουν μέτριας παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε μέτρια παρέμβαση. Ανάγκη για οξυγόνο μικρότερη από 40 % FiO ₂ ή υπόταση ανταποκρινόμενη στη χορήγηση υγρών ή στη χορήγηση χαμηλής δόσης αγγειοσπαστικού φαρμάκου ή Βαθμού 2 οργανική τοξικότητα ^β .	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη ^γ 8 mg/kg ενδοφλεβίως για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg). Επαναλαμβάνετε τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης κάθε 8 ώρες, αναλόγως των αναγκών, εάν δεν παρατηρείται ανταπόκριση στη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών ή στην αύξηση του συμπληρωματικού οξυγόνου. Περιορίστε τον αριθμό των δόσεων στις 3 δόσεις κατά μέγιστο για μια περίοδο 24 ωρών. Ο μέγιστος συνολικός αριθμός δόσεων είναι 4 δόσεις εάν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση στα σημεία και συμπτώματα του CRS, ή εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη δεύτερη ή τις επόμενες δόσεις της τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικών μέτρων για την αντιμετώπιση του CRS.	Απαιτείται διαχείριση όπως στο CRS Βαθμού 3, εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης τοσιλιζουμάμπης.
Βαθμού 3 Τα συμπτώματα χρήζουν επιθετικής παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε επιθετική παρέμβαση. Ανάγκη για οξυγόνο μεγαλύτερη από ή ίση με 40 % FiO ₂ ή υπόταση που χρήζει χορήγησης υψηλής δόσης ή πολλαπλών αγγειοσπαστικών φαρμάκων ή Βαθμού 3 οργανική τοξικότητα ή Βαθμού 4 τρανσαμινίτιδα.	Όπως στο CRS Βαθμού 2	Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1 mg/kg ενδοφλεβίως δύο φορές ανά ημέρα ή ισοδύναμη δεξαμεθαζόνη (π.χ. 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες). Συνεχίστε τη χρήση κορτικοστεροειδών έως ότου το συμβάν να είναι CRS Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, διαχείριση όπως στο CRS Βαθμού 4 (παρακάτω).
Βαθμού 4 Απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα. Ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη ή συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση ή Βαθμού 4 οργανική τοξικότητα (εκτός από τρανσαμινίτιδα).	Όπως στο CRS Βαθμού 2	Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 3 ημέρες. Σε περίπτωση βελτίωσης, απαιτείται διαχείριση όπως περιγράφεται παραπάνω. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων εάν δεν υπάρξει βελτίωση ή εάν υπάρξει επιδείνωση της κατάστασης.

Δ/Ε = δεν εφαρμόζεται/δεν διατίθεται

α. Lee και συνεργάτες 2014.

β. Ανατρέξτε στον Πίνακα 2 για τη διαχείριση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

γ. Ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της τοσιλιζουμάμπης για λεπτομέρειες.

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαριάς μορφής νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές και ως σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με δραστικά ανοσοκύτταρα (ICANS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ιστορικό διαταραχών του ΚΝΣ, όπως επιληπτικές κρίσεις ή αγγειοεγκεφαλική ισχαιμία, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα και σοβαρά περιστατικά εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (Πίνακας 2). Μετά την έγχυση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον καθημερινά για 10 ημέρες στην ειδικευμένη κλινική μονάδα για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής τοξικότητας/ICANS. Μετά τις 10 πρώτες ημέρες μετά την έγχυση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά την κρίση του ιατρού. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να παραμένουν κοντά σε ειδικευμένη κλινική μονάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση, καθώς και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία νευρολογικής τοξικότητας/ICANS. Τα ζωτικά σημεία και οι οργανικές λειτουργίες πρέπει να παρακολουθούνται αναλόγως της βαρύτητας της αντίδρασης.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νευρολογικές τοξικότητες/ICANS βαθμού 2 ή υψηλότερου πρέπει να παρακολουθούνται με συνεχή καρδιακή τηλεμετρία και παλμική οξυμετρία. Πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία εντατικής φροντίδας για βαριές ή απειλητικές για τη ζωή νευρολογικές τοξικότητες. Το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων πρέπει να εξετάζεται ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις, όπως ενδείκνυται κλινικά για τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 ή υψηλότερου βαθμού. Έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη βελτίωση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζουν οι ασθενείς που λαμβάνουν το Yescarta. Οι αλγόριθμοι αυτοί περιλαμβάνουν τη χρήση τοσιλιζουμάμπης (σε περίπτωση συνυπάρχοντος CRS) ή/και κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση των μέτριων, σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες οδηγίες ταξινόμησης και διαχείρισης της νευρολογικής ανεπιθύμητης ενέργειας/ICANS

Αξιολόγηση ταξινόμησης	Με συνυπάρχον CRS	Χωρίς συνυπάρχον CRS
Βαθμού 2	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης τοσιλιζουμάμπης, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες, εάν ο ασθενής δεν λαμβάνει ήδη άλλα κορτικοστεροειδή. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις.	
Βαθμού 3	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Παράλληλα, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως με την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης και επαναλαμβάνετε τη χορήγηση δόσης κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις.	

Αξιολόγηση ταξινόμησης	Με συνυπάρχον CRS	Χωρίς συνυπάρχον CRS
Βαθμού 4	<p>Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2.</p> <p>Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα με την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης και συνεχίστε τη χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 2 ακόμη ημέρες. Σε περίπτωση βελτίωσης, απαιτείται διαχείριση όπως περιγράφεται παραπάνω.</p> <p>Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως 3 φορές ανά ημέρα ή εναλλακτικής θεραπείας.^α</p> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή κατά των επιληπτικών κρίσεων.</p>	<p>Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 3 ημέρες. Σε περίπτωση βελτίωσης, απαιτείται διαχείριση όπως περιγράφεται παραπάνω.</p> <p>Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως 3 φορές ανά ημέρα ή εναλλακτικής θεραπείας.^α</p>

α. Η εναλλακτική θεραπεία περιλαμβάνει (ενδεικτικά): ανακίρα, σιλτουζιμάμπη, ρουξολιτινίμπη, κυκλοφωσφαμίδη IVIG και ATG.

Λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Με το Yescarta έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση Yescarta και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αγωγή με αντιμικροβιακά σύμφωνα με τις συνήθεις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Μετά την έγχυση Yescarta, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8) και ενδέχεται να είναι ταυτόχρονη με CRS. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, πρέπει να εξεταστεί η ύπαρξη λοίμωξης και να αντιμετωπιστεί με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Επανενεργοποίηση του HBV

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με φάρμακα που στοχεύουν στα Β κύτταρα μπορεί να προκύψει επανενεργοποίηση του HBV, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Πρέπει να πραγματοποιηθούν εξετάσεις ανίχνευσης HBV, HCV και HIV πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή του Yescarta.

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κυτταροπενίες για μερικές εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων και την έγχυση του Yescarta. Μετά την έγχυση του Yescarta παρατηρήθηκαν πολύ συχνά Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού παρατεταμένες κυτταροπενίες, οι οποίες περιλάμβαναν θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία. Οι αριθμοί των κυττάρων αίματος πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη θεραπεία με το Yescarta.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta μπορεί να εκδηλώσουν απλασία των Β-κυττάρων που οδηγεί σε υπογαμμασφαιριναιμία. Υπογαμμασφαιριναιμία παρατηρήθηκε πολύ συχνά σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Yescarta. Μετά τη θεραπεία με το Yescarta θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης και να γίνεται κατάλληλη διαχείριση με τη χρήση προφυλακτικής αγωγής κατά των λοιμώξεων, προφυλακτικής αγωγής με αντιβιοτικά και θεραπείας υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Με την έγχυση Yescarta ενδέχεται να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να οφείλονται στο DMSO ή στην υπολειπόμενη γενταμυκίνη στο Yescarta.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta ενδέχεται να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται εφ' όρου ζωής για δευτεροπαθείς κακοήθειες. Σε περίπτωση εμφάνισης δευτεροπαθούς κακοήθειας, πρέπει να γίνει επικοινωνία με την εταιρεία για να ληφθούν οδηγίες αναφορικά με το ποια δείγματα ασθενούς πρέπει να συλλεχθούν για δοκιμές.

Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Περιστασιακά, έχει παρατηρηθεί TLS, το οποίο ενδέχεται να είναι σοβαρό. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης TLS, οι ασθενείς με αυξημένο ουρικό οξύ ή υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να λαμβάνουν αλλοπουρινόλη ή μια εναλλακτική προφύλαξη, πριν από την έγχυση του Yescarta. Τα σημεία και συμπτώματα TLS πρέπει να παρακολουθούνται και η διαχείριση των συμβάντων να γίνεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές.

CD19-αρνητική νόσος

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Yescarta σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε προηγούμενη θεραπεία που στοχεύει στο CD19. Το Yescarta δεν συνιστάται, εάν ο ασθενής έχει υποτροπιάσει με CD19-αρνητική νόσο μετά από προηγούμενη αντι-CD19 θεραπεία.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τους CD19-αρνητικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta και είναι πιθανό οι CD19-αρνητικοί ασθενείς να έχουν μικρότερο όφελος σε σύγκριση με τους CD19-θετικούς ασθενείς. Οι ασθενείς με CD19-αρνητική κατάσταση βάσει ανοσοϊστοχημικής εξέτασης ενδέχεται να εκφράζουν το CD19 και έχει αποδειχθεί ότι οφελούνται από τη θεραπεία με το Yescarta. Οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη που συνδέονται με τη θεραπεία CD19-αρνητικών ασθενών με το Yescarta θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε ένα μητρώο, στο πλαίσιο του οποίου θα παρακολουθούνται προκειμένου να διερευνηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Yescarta.

Έκδοχα (νάτριο)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 300 mg νατρίου ανά σάκο έγχυσης, που ισοδυναμούν με 15% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου των 2 g για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Yescarta.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Yescarta δεν έχει μελετηθεί. Ως προληπτικό μέτρο, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Yescarta και μέχρι την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά τη θεραπεία με το Yescarta.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξακριβώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Yescarta.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για την πραγματοποίηση σύστασης ως προς τη διάρκεια χρήσης αντισύλληψης μετά τη χορήγηση αγωγής με Yescarta.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση Yescarta σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας για την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη σε ζώα με το Yescarta για να αξιολογηθεί αν είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν το Yescarta μπορεί να μεταφερθεί στο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, εάν τα διαμολυσμένα κύτταρα διέλθουν από τον πλακούντα, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης λεμφοκυτταροπενίας Β-κυττάρων. Κατά συνέπεια, το Yescarta δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες, ή σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Το ενδεχόμενο κύησης μετά τη θεραπεία με το Yescarta πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και Β-κυττάρων σε νεογνά μητέρων που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Yescarta απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή μεταδίδεται στο θηλάζον παιδί. Οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το θηλάζον παιδί.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Yescarta στη γονιμότητα. Δεν έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Yescarta έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω του δυναμικού για νευρολογικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της τροποποιημένης διανοητικής κατάστασης ή επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων έως και για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την έγχυση ή μέχρι να αποκατασταθούν οι νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα προέρχονται από συνολικά 397 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Yescarta σε τρεις πολυκεντρικές βασικές κλινικές μελέτες (ZUMA-1, ZUMA-5 και ZUMA-7) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ανεπιθύμητα συμβάντα από βασικές κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, τα οποία αξιολογήθηκαν ιατρικά ως εύλογα αποδοτέα στο axicabtagene ciloleucel.

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, PMBCL και DLBCL προερχόμενο από οζώδες λέμφωμα έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικώς χορηγούμενης αγωγής

Τα δεδομένα ασφάλειας από τη μελέτη ZUMA-1 αποτυπώνουν την έκθεση στο Yescarta σε μία μελέτη Φάσης 1/2 στην οποία 108 ασθενείς έλαβαν CAR-θετικά T κύτταρα βάσει της συνιστώμενης δόσης η οποία ήταν βάσει του βάρους. Τα δεδομένα που περιγράφονται προέρχονται από την ανάλυση παρακολούθησης 54 μηνών, όπου η διάμεση πραγματική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 23,5 μήνες (εύρος: 0,3 έως 68,2 μήνες).

Οι πιο σημαντικές και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το CRS (93 %), η εγκεφαλοπάθεια (60 %) και οι λοιμώξεις (40 %).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 51 % των ασθενών. Οι πιο συχνές ($\geq 5\%$) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (22%), λοιμώξεις από ακαθόριστα παθογόνα (15 %), βακτηριακή λοίμωξη (6 %), ιογενής λοίμωξη (6 %), εμπύρετη ουδετεροπενία (5 %) και πυρετό (5 %).

Οι πιο συχνές ($\geq 5\%$) μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (31 %), λοιμώξεις από ακαθόριστο παθογόνο (19 %), CRS (11 %), βακτηριακή λοίμωξη (9 %), παραλήρημα (6%), υπέρταση (6%), υπόταση (6%), αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (6 %) και ιογενή λοίμωξη (6%). Οι πιο συχνές αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν λεμφοπενία (99%), λευκοπενία (96%), ουδετεροπενία (94%), αναιμία (65%) και θρομβοπενία (56%).

DLBCL και HGBL που υποτροπιάζει εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση ή είναι ανθεκτικό στη χημειοανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής

Τα δεδομένα ασφάλειας από τη μελέτη ZUMA-7 αποτυπώνουν την έκθεση στο Yescarta σε μια μελέτη Φάσης 3 στην οποία 170 ασθενείς έλαβαν CAR-θετικά T κύτταρα βάσει της συνιστώμενης δόσης, η οποία υπολογιζόταν βάσει του βάρους. Τα δεδομένα που περιγράφονται προέρχονται από μια ανάλυση όπου η διάμεση πραγματική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 23,2 μήνες (εύρος: 1,5 έως 41,3 μήνες).

Οι πιο σημαντικές και οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το CRS (92%), η εγκεφαλοπάθεια (49%) και οι λοιμώξεις (45%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 54% των ασθενών. Οι πιο συχνές ($\geq 5\%$) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν CRS (17%), εγκεφαλοπάθεια (16 %), λοιμώξεις από ακαθόριστα παθογόνα (8%), πυρετό (6%) και ιογενή λοίμωξη (5%).

Οι πιο συχνές ($\geq 5\%$) μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (19%), λοιμώξεις από ακαθόριστο παθογόνο (8%), CRS (6%) και βακτηριακή λοίμωξη (5%). Οι πιο συχνές αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν λεμφοπενία (99%), λευκοπενία (95%), ουδετεροπενία (94%), αναιμία (41%) και θρομβοπενία (26%).

Οζώδες λέμφωμα έπειτα από τρεις ή περισσότερες γραμμές συστηματικώς χορηγούμενης αγωγής
 Τα δεδομένα ασφάλειας από τη μελέτη ZUMA-5 αποτυπώνουν την έκθεση στο Yescarta σε μία μελέτη Φάσης 2 στην οποία 119 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό FL έλαβαν CAR-θετικά T κύτταρα βάσει της συνιστώμενης δόσης, η οποία υπολογίζονταν βάσει του βάρους. Τα δεδομένα που περιγράφονται προέρχονται από την ανάλυση παρακολούθησης 24 μηνών, όπου η διάμεση πραγματική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 25,9 μήνες (εύρος: 0,3 έως 44,3 μήνες).

Οι πιο σημαντικές και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το CRS (77 %), οι λοιμώξεις (59 %) και η εγκεφαλοπάθεια (47 %).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 45 % των ασθενών. Οι πιο συχνές (≥ 5%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (16 %), λοιμώξεις από ακαθόριστα παθογόνα (12 %), CRS (12 %) και βακτηριακές λοιμώξεις (5 %).

Οι πιο συχνές (≥ 5 %) μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (14 %), λοιμώξεις από ακαθόριστο παθογόνο (11 %), CRS (6 %) και βακτηριακή λοίμωξη (5%). Οι πιο συχνές αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν λεμφοπενία (99%), λευκοπενία (94%), ουδετεροπενία (92%), θρομβοπενία (34%) και αναιμία (33%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα εντοπίστηκαν σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο Yescarta στις μελέτες ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) και ZUMA-7 (n = 170), και σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το Yescarta*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις από ακαθόριστα παθογόνα Ιογενής λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη
	Συχνές	Μυκητιασική λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία [#] Ουδετεροπενία [#] Λεμφοπενία [#] Λευκοπενία [#] Αναμία [#] Θρομβοπενία [#]
	Συχνές	Διαταραχές της πήξης του αίματος ^a
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών Μειωμένες ανοσοσφαιρίνες ^β
	Συχνές	Υπερευαισθησία
	Όχι συχνές	Αιμοφαγοκυτταρική ιστιοκυττάρωση ^{**}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
	Πολύ συχνές	Υπονατρίαμια [#] Υποφωσφαταιμία [#] Υπερουριχαιμία ^{****} Υπεργλυκαιμία [#] Μειωμένη όρεξη ^γ

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Συχνές	Υποκαλιαιμία [#] Υπασβεστιαίμια [#] Υπολευκωματιναιμία [#] Αφυδάτωση ^δ Μείωση σωματικού βάρους
Ψυχιατρικές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Παραλήρημα ^ε Αϋπνία
	Συχνές	Άγχος Συναισθηματική διαταραχή ^{στ}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Εγκεφαλοπάθεια ^ζ Τρόμος ^η Κεφαλαλγία ^θ Ζάλη ^ι
	Συχνές	Αταξία ^{ια} Επιληπτική κρίση, συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης (status epilepticus) Ημιπάρεση Παράλυση προσώπου ^{ιβ} Περιφερική νευροπάθεια ^{ιγ} Μυόκλωνος
	Όχι συχνές	Τετραπληγία Οίδημα νωτιαίου μυελού Μυελίτιδα Δυσχέρεια αρίθμησης
Καρδιακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία ^{ιδ} Αρρυθμία ^{ιε}
	Συχνές	Καρδιακή ανακοπή Καρδιακή ανεπάρκεια ^{ιστ}
Αγγειακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Υπόταση ^{ιζ} Υπέρταση
	Συχνές	Θρόμβωση ^{ιη}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
	Πολύ συχνές	Βήχας ^{ιθ}
	Συχνές	Αναπνευστική ανεπάρκεια ^κ Υποξία ^{κα} Πλευριτική συλλογή Πνευμονικό οίδημα Δύσπνοια ^{κβ} Ρινική φλεγμονή ^{κγ}

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
	Πολύ συχνές	Έμετος Διάρροια ^{κδ} Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος ^{κε} Ναυτία
	Συχνές	Δυσφαγία ^{****} Ξηροστομία ^{κστ}
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
	Πολύ συχνές	Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών ^{κς}
	Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία ^{κη}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^{κθ}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
	Πολύ συχνές	Κινητική δυσλειτουργία ^λ Μυοσκελετικός πόνος ^{λα}
	Όχι συχνές	Ραβδομύλωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία ^{λβ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
	Πολύ συχνές	Πυρετός ^{λγ} Οίδημα ^{λδ} Κόπωση ^{λε} Ρίγη
	Συχνές	Άλγος
	Όχι συχνές	Σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων
Οφθαλμικές διαταραχές		
	Συχνές	Διαταραχές όρασης ^{λστ}

- * Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου εντοπίστηκαν από μια συγκεντρωτική ανάλυση 397 ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta στις μελέτες ZUMA-1, ZUMA-5 και ZUMA-7, καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.
- ** Αιμοφαγοκυτταρική ιστοκυττάρωση αναφέρθηκε επί εδάφους CRS.
- *** Η υπερουριχαιμία εντοπίστηκε από μια συγκεντρωτική ανάλυση 227 ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta στις μελέτες ZUMA-1 και ZUMA-5.
- **** Δυσφαγία αναφέρθηκε επί εδάφους νευρολογικής τοξικότητας και εγκεφαλοπάθειας.
- # Συχνότητα βάσει εργαστηριακής παραμέτρου Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού.
- α. Οι διαταραχές της πήξης του αίματος περιλαμβάνουν Διαταραχές της πήξης του αίματος, Μειωμένο ινωδογόνο αίματος, Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, Υποϊνωδογοναιμία, Αυξημένο διεθνή ομαλοποιημένο λόγο, Μειωμένο επίπεδο προθρομβίνης, Παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης
- β. Οι μειωμένες Ανοσοσφαιρίνες περιλαμβάνουν Μειωμένη ανοσοσφαιρίνη γ αίματος, Υπογαμμασφαιριναιμία
- γ. Η Μειωμένη όρεξη περιλαμβάνει Μειωμένη όρεξη, Υποφαγία
- δ. Η Αφυδάτωση περιλαμβάνει Αφυδάτωση, Υπογλυκαιμία
- ε. Το Παραλήρημα περιλαμβάνει Παραλήρημα, Διέγερση, Παραληρητική ιδέα, Αποπροσανατολισμό, Ψευδαίσθηση, Ανησυχία
- στ. Η Συναισθηματική διαταραχή περιλαμβάνει Παρορμητική συμπεριφορά, Μεταβολή της διάθεσης, Κατάθλιψη, Κρίση πανικού
- ζ. Η Εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει Εγκεφαλοπάθεια, Αγραφία, Αλλοιωμένη κατάσταση συνείδησης, Αμνησία, Αφασία, Αφωνία, Απραξία, Νοητική διαταραχή, Συγχυτική κατάσταση, Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, Διαταραχή στην προσοχή, Δυσαρθρία, Δυσγραφία, Δυσκινησία, Δυσπραξία, Υπερπνία, Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με δραστικά ανοσοκýtταρα, Λήθαργο, Λευκοεγκεφαλοπάθεια, Απώλεια συνείδησης, Επηρεασμένη μνήμη, Νοητική διαταραχή, Μεταβολές της νοητικής κατάστασης, Μεταβολική εγκεφαλοπάθεια, Νευροτοξικότητα, Υπνηλία, Διαταραχή λόγου, Εμβροντησία, Τοξική εγκεφαλοπάθεια
- η. Ο Τρόμος περιλαμβάνει Τρόμο, Παραπαίονσα κεφαλή
- θ. Η Κεφαλαλγία περιλαμβάνει Κεφαλαλγία, Δυσφορία κεφαλής, Κεφαλαλγία από τάση
- ι. Η Ζάλη περιλαμβάνει Ζάλη, Ζάλη θέσης, Προσυγκοπή, Συγκοπή, Ίλιγγο
- ια. Η Αταξία περιλαμβάνει Αταξία, Διαταραχές της ισορροπίας, Διαταραχές της βάδισης
- ιβ. Η Παράλυση προσώπου περιλαμβάνει Παράλυση προσώπου, Πάρεση προσώπου
- ιγ. Η περιφερική Νευροπάθεια περιλαμβάνει Περιφερική νευροπάθεια, Αλλοδυνία, Αυχενική ριζοπάθεια, Υπεραισθησία, Υποαισθησία, Οσφυϊκή ριζοπάθεια, Παισθησία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Παράλυση περνιαίου νεύρου
- ιδ. Η Ταχυκαρδία περιλαμβάνει Ταχυκαρδία, Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
- ιε. Η Αρρυθμία περιλαμβάνει Αρρυθμία, Κολπική μαρμαρυγή, Κολπικό πτερυγισμό, Βραδυκαρδία, Δεξιό σκελικό αποκλεισμό, παρατεταμένο διάστημα QT Ηλεκτροκαρδιογραφήματος, Έκτακτες συστολές, Αυξημένο καρδιακό

- ρυθμό, Ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, Κοιλιακή αρρυθμία, Κοιλιακές έκτακτες συστολές, Κοιλιακή ταχυκαρδία
- ιστ. Η Καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει Καρδιακή ανεπάρκεια, Οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, Μειωμένο κλάσμα εξώθησης, Καρδιομυοπάθεια λόγω στρες (σύνδρομο ραγισμένης καρδιάς)
- ιζ. Η Υπόταση περιλαμβάνει Υπόταση, Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, Διαστολική υπόταση, Υποαιμάτωση, Ορθοστατική υπόταση
- ιη. Η Θρόμβωση περιλαμβάνει Θρόμβωση, Θρόμβωση μασχαλιαίας φλέβας, Θρόμβωση βραχιονοκεφαλικής φλέβας, Εν τω βάθει θρόμβωση, Απόφραξη συσκευής, Εμβολή, Θρόμβωση σφαγίτιδας, Περιφερική εμβολή, Περιφερική ισχαιμία, Πνευμονική εμβολή, Θρόμβωση σπληνικής φλέβας, Θρόμβωση σε συσκευή
- ιθ. Ο Βήχας περιλαμβάνει Βήχα, Παραγωγικό βήχα, Σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών
- κ. Η Αναπνευστική ανεπάρκεια περιλαμβάνει Αναπνευστική ανεπάρκεια, Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια
- κα. Η Υποξία περιλαμβάνει Υποξία, Μειωμένο κορεσμό οξυγόνου
- κβ. Η Δύσπνοια περιλαμβάνει Δύσπνοια, Δύσπνοια κόπωσης
- κγ. Η Ρινική φλεγμονή περιλαμβάνει Αλλεργική ρινίτιδα, Ρινόρροια
- κδ. Η Διάρροια περιλαμβάνει Διάρροια, Κολίτιδα, Εντερίτιδα
- κε. Το Κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει Κοιλιακό άλγος, Κοιλιακή δυσφορία, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Κοιλιακή ευαισθησία, Δυσπεψία, Επιγαστρική δυσφορία
- κστ. Η Ξηροστομία περιλαμβάνει Ξηροστομία, Ξηρά χείλη
- κζ. Τα Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών περιλαμβάνουν Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, Αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, Αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, Υπερτρανσαμινασαιμία
- κη. Η Αυξημένη υπερχολερυθριναμία περιλαμβάνει Υπερχολερυθριναμία, Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
- κθ. Το Εξάνθημα περιλαμβάνει Εξάνθημα, Εξάνθημα της θέσης εφαρμογής, Δερματίτιδα, Αλλεργική δερματίτιδα, Πομφολυγώδη δερματίτιδα, Ερύθημα, Κνησμό, Ερυθηματώδες εξάνθημα, Κηλιδώδες εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Κνησιμώδες εξάνθημα, Φλυκταινώδες εξάνθημα, Κνίδωση
- λ. Η Κινητική δυσλειτουργία περιλαμβάνει Κινητική δυσλειτουργία, Ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, Μυϊκή ακαμψία, Μυϊκούς σπασμούς, Μυϊκή σπαστικότητα, Μυϊκή καταπόνηση, Μυϊκό σφίξιμο, Μυϊκές δεσμιδώσεις, Μυϊκή αδυναμία
- λα. Ο Μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει Μυοσκελετικό πόνο, Αρθραλγία, Αρθρίτιδα, Οσφυαλγία, Οστικό πόνο, Λαγόνιο άλγος, Άλγος στη βουβωνική χώρα, Μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, Μυαλγία, Αυχεναλγία, Οστεοαρθρίτιδα, Άλγος στα άκρα
- λβ. Η Νεφρική δυσλειτουργία περιλαμβάνει Οξεία νεφρική βλάβη, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, Νεφρική ανεπάρκεια
- λγ. Ο Πυρετός περιλαμβάνει Υπερθερμία, Πυρεξία
- λδ. Το Οίδημα περιλαμβάνει Οίδημα, Οίδημα του προσώπου, Γενικευμένο οίδημα, Εντοπισμένο οίδημα, Οίδημα γεννητικών οργάνων, Περιφερικό οίδημα, Περιφερική διόγκωση, Διόγκωση
- λε. Η Κόπωση περιλαμβάνει Κόπωση, Εξασθένιση, Ελαττωμένη δραστηριότητα, Αίσθημα κακουχίας
- λστ. Οι Διαταραχές όρασης περιλαμβάνουν Διαταραχές όρασης, Ημιανοψία, Θαμπή όραση, Μειωμένη οπτική οξύτητα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Στις μελέτες ZUMA-1 και ZUMA-7, CRS εκδηλώθηκε στο 92% των ασθενών. Το οκτώ τοις εκατό (8%) των ασθενών εμφάνισε CRS Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού (βαριάς μορφής, απειλητικό για τη ζωή και θανατηφόρο) CRS. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση CRS ήταν 3 ημέρες (εύρος: 1 έως 12 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 7 ημέρες (εύρος: 2 έως 58 ημέρες). Το ενενήντα εννέα τοις εκατό (99%) των ασθενών ανάρρωσε από το CRS. Δεν αναφέρθηκε CRS από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά το πρότυπο φροντίδας (SOCT) στη μελέτη ZUMA-7.

Στη μελέτη ZUMA-5, CRS εκδηλώθηκε στο 77% των ασθενών. Έξι τοις εκατό (6%) των ασθενών εμφάνισε CRS Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού (βαριάς μορφής, απειλητικό για τη ζωή και θανατηφόρο). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 4 ημέρες (εύρος: 1 έως 11 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 6 ημέρες (εύρος: 1 έως 27 ημέρες). Το ενενήντα εννέα τοις εκατό (99%) των ασθενών ανάρρωσε από το CRS.

Οι πιο συχνές ($\geq 20\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να σχετίζονται με το CRS περιλάμβαναν πυρεξία (89%), υπόταση (50%), ταχυκαρδία (47%), ρίγη (30%) και υποξία (24%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να σχετίζονται με το CRS περιλάμβαναν πυρεξία (12%), υπόταση (5%), υποξία (3%), αρρυθμία (3%), καρδιακή ανεπάρκεια (2%), κόπωση (2%), κεφαλαλγία (2%), ταχυκαρδία (2%), καρδιακή ανακοπή (1%), δύσπνοια (1%) και ταχύπνοια (1%). Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις μελέτες ZUMA-1 και ZUMA-7, νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 63% των ασθενών. Το είκοσι πέντε τοις εκατό (25%) των ασθενών εμφάνισε νευρολογικές ανεπιθύμητες

ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού (βαριάς μορφής ή απειλητικές για τη ζωή). Νευρολογικές τοξικότητες εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 7 ημερών από την έγχυση για το 75 % των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 6 ημέρες (εύρος: 1 έως 133 ημέρες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 10 ημέρες, με την αποκατάσταση να επιτυγχάνεται εντός 3 εβδομάδων για το 66 % των ασθενών, μετά την έγχυση.

Στη μελέτη ZUMA-5, νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 57% των ασθενών. Το δεκάξι τοις εκατό (16 %) των ασθενών εμφάνισε νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού (βαριάς μορφής ή απειλητικές για τη ζωή). Νευρολογικές τοξικότητες εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 7 ημερών από την έγχυση για 65% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 7 ημέρες (εύρος: 1 έως 177 ημέρες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 14 ημέρες, με την αποκατάσταση να επιτυγχάνεται εντός 3 εβδομάδων για το 60% των ασθενών μετά την έγχυση.

Οι πιο συχνές ($\geq 5\%$) νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (51%), τρόμο (28%) και παραλήρημα (14%). Σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (18%), τρόμο (2%), παραλήρημα (2%), ημιπάρεση (1 %) και επιληπτική κρίση (1%). Στη μελέτη ZUMA-7, αναφέρθηκε εγκεφαλοπάθεια και τρόμος στο 49% και το 25% των ασθενών που έλαβαν Yescarta συγκριτικά με το 8% και το 1% αυτών που έλαβαν SOCT, αντίστοιχα.

Άλλες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε κλινικές μελέτες και περιλάμβαναν δυσφαγία (3%), μυελίτιδα (0,2%) και τετραπληγία (0,2 %).

Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Εμπύρετη ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 10% των ασθενών μετά από έγχυση Yescarta. Λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 48% των ασθενών. Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού λοιμώξεις (βαριάς μορφής, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες) παρατηρήθηκαν στο 19% των ασθενών. Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού λοιμώξεις από ακαθόριστο παθογόνο, βακτηριακές λοιμώξεις και ιογενείς λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 12%, στο 6% και στο 5 % των ασθενών αντίστοιχα. Η πιο συχνή εστία λοίμωξης από ακαθόριστα παθογόνα ήταν η αναπνευστική οδός. Στη μελέτη ZUMA-7, αναφέρθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία και ιογενής λοίμωξη στο 2% και το 16% των ασθενών που έλαβαν Yescarta συγκριτικά με το 27% και το 5% αυτών που έλαβαν SOCT, αντίστοιχα. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας), αναιμία και θρομβοπενία παρατηρήθηκαν στο 68%, 31%, και στο 23% των ασθενών, αντίστοιχα. Παρατεταμένη (διατηρούμενη έως την Ημέρα 30 ή και με έναρξη στην Ημέρα 30 ή μετά από αυτήν) Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία παρατηρήθηκαν στο 26 %, στο 12% και στο 6% των ασθενών, αντίστοιχα. Στη ZUMA-1, στο χρονικό σημείο της ανάλυσης παρακολούθησης 24 μηνών, η Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού ουδετεροπενία, η θρομβοπενία και η αναιμία που παρατηρήθηκαν μετά από την Ημέρα 93 σημειώθηκαν στο 11 %, 7 % και 3 % των ασθενών, αντίστοιχα. Στη ZUMA-7, αναφέρθηκε ουδετεροπενία και θρομβοπενία Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού στο 94% και το 26% των ασθενών που έλαβαν Yescarta συγκριτικά με το 51% και το 63% αυτών που έλαβαν SOCT, αντίστοιχα. Για κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία αναφέρθηκε στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Συνολικά, 36 (33 %) από τους 108 ασθενείς στη μελέτη ZUMA-1 έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη έως το χρονικό σημείο της ανάλυσης 54 μηνών, 28 (16%) από τους 170 ασθενείς στη μελέτη ZUMA-7 έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη έως το χρονικό σημείο της ανάλυσης 23,2 μηνών και 33 (28%) από τα 119 άτομα στη μελέτη ZUMA-5 έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη στο χρονικό σημείο της ανάλυσης παρακολούθησης 24 μηνών. Στη

μελέτη ZUMA-7, αναφέρθηκαν μειωμένες ανοσοσφαιρίνες στο 11% των ασθενών που έλαβαν Yescarta συγκριτικά με το 1% των ασθενών που έλαβαν SOCT, αντίστοιχα. Για κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του Yescarta έχει αξιολογηθεί με τη χρήση ενζυμικής δοκιμασίας ανοσοπροσρόφησης (ELISA) για την ανίχνευση δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του FMC63, του αντισώματος από το οποίο προέρχεται το αντι-CD19 CAR. Έντεκα από τους 278 ασθενείς (4%) ήταν θετικοί για αντισώματα αντι-FMC63 πριν από τη θεραπεία με το Yescarta στις μελέτες ZUMA-1 και ZUMA-7, και 1 ασθενής (1%) στη μελέτη ZUMA-7, ο οποίος είχε αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης πριν από τη θεραπεία, είχε θετικό αποτέλεσμα εξέτασης μετά τη θεραπεία μέσω ελέγχου ELISA. Τα αποτελέσματα ενός επιβεβαιωτικού κυτταρολογικού προσδιορισμού, ο οποίος χρησιμοποιεί ένα κατάλληλα αναδιπλωμένο και εκπεφρασμένο εξωκυτταρικό τμήμα του CAR (ScFv, περιοχή άρθρωσης και συνδέτης) κατέδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta και είχαν θετικό αποτέλεσμα μέσω ελέγχου ELISA πριν από τη θεραπεία ήταν αρνητικοί για αντισώματα σε όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η κινητική της αρχικής επέκτασης και διατήρησης του Yescarta, ή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Yescarta, μεταβλήθηκαν στους συγκεκριμένους ασθενείς. Στη μελέτη ZUMA-5, 13 από τους 116 ασθενείς (11%) ήταν θετικοί για αντισώματα στη δοκιμασία ELISA πριν από τη θεραπεία με το Yescarta, και 2 άτομα που είχαν αρνητικά αποτελέσματα πριν από τη θεραπεία εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα μετά τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα ενός επιβεβαιωτικού κυτταρολογικού προσδιορισμού κατέδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta και είχαν θετικό αποτέλεσμα ELISA ήταν αρνητικοί για αντισώματα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία.

Ειδικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Yescarta σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Γενικά, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και των ασθενών ηλικίας < 65 ετών που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Οι εκβάσεις ήταν συνεπείς μεταξύ των ασθενών με ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 και 1 και με το φύλο.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία περιλαμβάνουν επιληπτική κατάσταση (*status epilepticus*) (0,3%), οίδημα του νωτιαίου μυελού και ICANS.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα σημεία της υπερδοσολογίας του Yescarta.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλαστικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX70

Μηχανισμός δράσης

Το Yescarta, ένα γενετικά τροποποιημένο ανοσοθεραπευτικό προϊόν αυτόλογων Τ-κυττάρων, δεσμεύεται στο CD19 που εκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα και σε φυσιολογικά Β κύτταρα. Έπειτα από τη δέσμευση του αντι-CD19 CAR Τ-κυττάρου στα κύτταρα-στόχους που εκφράζουν το CD19, οι συνδιεγερτικές περιοχές CD28 και CD3-ζ ενεργοποιούν καθοδικούς σηματοδοτικούς καταρράκτες που οδηγούν στην ενεργοποίηση Τ-κυττάρων, στον πολλαπλασιασμό τους, στην απόκτηση λειτουργιών τελεστή και στην έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών. Αυτή η αλληλουχία συμβάντων οδηγεί στην απόπτωση και στη νέκρωση των κυττάρων-στόχων που εκφράζουν το CD19.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά την έγχυση του Yescarta, οι φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις αξιολογήθηκαν με βάση τη μέτρηση της παροδικής αύξησης των επιπέδων κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων μορίων στο αίμα, για διάστημα 4 εβδομάδων. Αναλύθηκαν τα επίπεδα κυτταροκινών και χημειοκινών, όπως των IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, του TNF-α, της IFN-γ και της IL2Ra. Μέγιστη αύξηση παρατηρήθηκε εντός των πρώτων 14 ημερών μετά την έγχυση και τα επίπεδα επέστρεψαν γενικά στις αρχικές τιμές εντός 28 ημερών.

Οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των συσχετισμών μεταξύ των επιπέδων κυτταροκινών και της επίπτωσης του CRS ή των νευρολογικών συμβάντων έδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα μετά την έγχυση (μέγιστη τιμή και AUC σε 1 μήνα) πολλαπλών ανοσοτροποποιητικών και προφλεγμονωδών αναλυόμενων ουσιών συνδέθηκαν με Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού CRS στις μελέτες ZUMA-1, ZUMA-7 και ZUMA-5.

Λόγω της δράσης εντός στόχου εκτός όγκου του Yescarta, αναμένεται μία περίοδος Β-κυτταρικής απλασίας μετά από τη θεραπεία. Από τους 73 ασθενείς στη μελέτη ZUMA-1 με αξιολογήσιμα δείγματα κατά την έναρξη, το 40 % είχε ανιχνεύσιμα Β κύτταρα. Η Β-κυτταρική απλασία που παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών κατά την έναρξη αποδίδονταν στις προηγούμενες θεραπείες. Μετά από τη θεραπεία με Yescarta, το ποσοστό των ασθενών με ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα μειώθηκε: το 20 % είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα στον Μήνα 3, και το 22 % είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα στον Μήνα 6. Η έναρξη της ανάκαμψης των Β-κυττάρων αρχικά σημειώθηκε στον Μήνα 9, όταν το 56 % των ασθενών είχε ανιχνεύσιμα Β κύτταρα. Αυτή η τάση της ανάκαμψης των Β κυττάρων συνεχίστηκε στην πάροδο του χρόνου, καθώς το 64 % των ασθενών είχε ανιχνεύσιμα Β κύτταρα στον Μήνα 18, και το 77 % των ασθενών είχε ανιχνεύσιμα Β κύτταρα στον Μήνα 24. Από τους 141 ασθενείς στη μελέτη ZUMA-7 με αξιολογήσιμα δείγματα κατά την έναρξη, το 57 % είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα. Μετά από τη θεραπεία με Yescarta, το ποσοστό των ασθενών με ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα μειώθηκε: το 38% είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα στον Μήνα 3 και το 41% είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα στον Μήνα 6. Η έναρξη της ανάκαμψης των Β-κυττάρων ήταν εμφανής στον Μήνα 9, όταν το 58% είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα. Αυτή η τάση της ανάκαμψης των Β-κυττάρων συνεχίστηκε με την πάροδο του χρόνου, καθώς το 64% των ασθενών είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα στον Μήνα 18 και το 84% των ασθενών είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα στον Μήνα 24. Από τους 113 ασθενείς με FL και αξιολογήσιμα δείγματα κατά την έναρξη στη μελέτη ZUMA-5, το 75 % των ασθενών είχε ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα. Μετά από τη θεραπεία με Yescarta, το ποσοστό των ασθενών με ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα μειώθηκε: το 40 % των ασθενών είχε ανιχνεύσιμα Β- κύτταρα στον Μήνα 3. Ανάκαμψη των Β-κυττάρων παρατηρήθηκε με την πάροδο του χρόνου, με το 61 % των ασθενών να έχει ανιχνεύσιμα Β-κύτταρα στον Μήνα 24. Οι ασθενείς δεν ήταν απαραίτητο να παρακολουθηθούν μετά από την εξέλιξη της νόσου. Επομένως, η πλειοψηφία των ασθενών με αξιολογήσιμα δείγματα ήταν ανταποκριθέντες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, PMBCL και DLBCL προερχόμενο από οξώδες λέμφωμα έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικώς χορηγούμενης αγωγής (ZUMA-1)

Συνολικά 108 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με το Yescarta σε μία φάσης 1/2, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη σε ασθενείς με r/r, επιθετικό NHL B-κυττάρων. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε σε 101 ασθενείς στη φάση 2, που συμπεριλάμβαναν ιστολογικά επιβεβαιωμένο DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) ή DLBCL προερχόμενο από οξώδες λέμφωμα, (N = 16) με βάση την ταξινόμηση του ΠΟΥ το 2008. Το DLBCL στη ZUMA-1 συμπεριέλαβε ασθενείς με DLBCL NOS, άλλους υπότυπους DLBCL και HGBL με βάση την ταξινόμηση του ΠΟΥ το 2016. Σαράντα επτά ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για την κατάσταση MYC, BCL-2 και BCL-6. Τριάντα βρέθηκαν να έχουν DLBCL διπλού εκφραστή (υπερέκφραση αμφοτέρων των MYC και της πρωτεΐνης BCL-2), 5 βρέθηκαν να έχουν HGBL με αναδιάταξη των γονιδίων MYC, BCL-2 ή BCL-6 (διπλό και τριπλό χτύπημα), και 2 βρέθηκαν να έχουν μη περαιτέρω προσδιοριζόμενο HGBL. Εξήντα έξι ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για ταξινομήσεις κυττάρου προέλευσης (τύπου B-κυττάρων βλαστικού κέντρου [GCB] ή τύπου ενεργοποιημένου λεμφώματος από B-κύτταρα [ABC]). Από αυτούς, 49 ασθενείς είχαν τύπου GCB και 17 ασθενείς τύπου ABC.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών με ανθεκτική νόσο, που ορίζεται ως προοδευτική νόσος (PD) ή σταθερή νόσος (SD) ως βέλτιστη ανταπόκριση στην τελευταία γραμμή θεραπείας ή ως εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών μετά τη μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων (ASCT). Οι ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία ή παρουσίασαν υποτροπή έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικώς χορηγούμενης αγωγής ήταν γενικά μη επιλέξιμοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα και ένα σχήμα που περιέχει ανθρακυκλίνη. Οι ασθενείς με λέμφωμα του ΚΝΣ, ιστορικό θεραπείας με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) ή προηγούμενης θεραπείας με αντι-CD19 CAR ή άλλα γενετικά τροποποιημένα T-κύτταρα αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς με ιστορικό διαταραχών του ΚΝΣ (όπως επιληπτικές κρίσεις ή αγγειοεγκεφαλική ισχαιμία), κλάσμα καρδιακής εξώθησης μικρότερο από 50 % ή κορεσμό οξυγόνου σε αέρα δωματίου μικρότερο από 92 %, ή αυτοάνοσο νόσημα που χρήζει συστηματικής ανοσοκαταστολής δεν ήταν επιλέξιμοι. Η διάμεση διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ήταν 63,1 μήνες (εξακολουθεί να συνεχίζεται). Μια περίληψη των δημογραφικών των ασθενών παρέχεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Περίληψη των δημογραφικών για την ZUMA-1 φάσης 2 (ανάλυση 12 μηνών)

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (ITT) Κοόρτη 1 + 2 (N = 111)	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία (mITT) Κοόρτη 1 + 2 (N = 101)
<i>Ηλικία (έτη)</i>		
Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Άρρενες	69 %	67 %
<i>Φυλή</i>		
Λευκή	85 %	86 %
Ασιατική	4 %	3 %
Μαύρη	4 %	4 %
<i>Κατάσταση ικανότητας κατά ECOG</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών (ελάχιστος, μέγιστος)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία νόσο σε ≥ 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας	77 %	76 %
Ασθενείς με υποτροπή εντός 1 έτους από ASCT	20 %	21 %

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (ITT) Κοόρτη 1 + 2 (N = 111)	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία (mITT) Κοόρτη 1 + 2 (N = 101)
Ασθενείς με Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη 3/4	46 %	46 %
Ασθενείς με νόσο σταδίου III/IV	85 %	85 %

Το Yescarta χορηγήθηκε ως μονή έγχυση στη στοχευμένη δόση των 2×10^6 αντι-CD19 CAR T κυττάρων/kg έπειτα από σχήμα χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων, αποτελούμενο από ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m^2 και ενδοφλέβια φλουδαραβίνη 30 mg/m^2 την 5^η, την 4^η και την 3^η ημέρα πριν από τη χορήγηση του Yescarta. Χημειοθεραπεία γαφύρωσης μεταξύ της λευκαφαίρεσης και της χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων δεν επιτρέπονταν. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν για παρακολούθηση για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Yescarta.

Από τους 111 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση, οι 101 έλαβαν το Yescarta. Εννέα ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία, κυρίως λόγω προοδευτικής νόσου ή σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων μετά την εγγραφή τους και πριν από τη χορήγηση κυττάρων. Ένας από τους 111 ασθενείς δεν έλαβε το προϊόν λόγω αστοχίας παρασκευής. Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως τη χορήγηση του προϊόντος ήταν 17 ημέρες (εύρος: 14 έως 51 ημέρες) και ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση ήταν 24 ημέρες (εύρος: 16 έως 73 ημέρες). Η διάμεση δόση ήταν $2,0 \times 10^6$ αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg. Ο πληθυσμός ITT ορίστηκε ως όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση, ενώ ο πληθυσμός mITT ορίστηκε ως όλοι οι ασθενείς που έλαβαν Yescarta.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), τη συνολική επιβίωση (OS) και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Το ORR είχε προκαθοριστεί να ελεγχθεί στους πρώτους 92 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και ήταν σημαντικά υψηλότερο από το προκαθορισμένο ποσοστό της τάξεως του 20% ($P < 0,0001$).

Στην πρωτεύουσα ανάλυση, με βάση τον πληθυσμό mITT (ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης 6 μήνες), το ORR ήταν 72 % και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) ήταν 51 %, όπως καθορίζεται από ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας. Στην 12μηνιαία ανάλυση παρακολούθησης (Πίνακας 5), το ORR ήταν 72 % και το CR ήταν 51 %. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,0 μήνες (εύρος: 0,8 έως 6,3 μήνες). Η DOR ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που πέτυχαν CR, συγκριτικά με τους ασθενείς με μερική ανταπόκριση ως βέλτιστη ανταπόκριση (PR). Από τους 52 ασθενείς που πέτυχαν CR, οι 7 ασθενείς είχαν SD και οι 9 είχαν PR κατά την αρχική αξιολόγηση όγκου τους, η οποία μετατράπηκε σε CR έπειτα από 6,5 μήνες. Τα ποσοστά ORR των PMBCL και DLBCL το οποίο προέρχεται από οζώδες λέμφωμα ήταν αμφότερα 88 %. Τα ποσοστά CR ήταν 75 % και 56 %, αντίστοιχα. Για τους 111 ασθενείς του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (ITT), το ORR ήταν 66 % και το CR ήταν 47 %. Οι λοιπές εκβάσεις ήταν συνεπείς με αυτές του τροποποιημένου πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (mITT).

Στην ανάλυση παρακολούθησης 24 μηνών, βάσει του πληθυσμού mITT (αποτελέσματα από την ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης), το ποσοστό ORR και CR ήταν 74 % και 54 %, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανταπόκριση ήταν 1,0 μήνας (εύρος: 0,8 έως 12,2 μήνες). Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που πέτυχαν CR συγκριτικά με τους ασθενείς με βέλτιστη ανταπόκριση PR (Πίνακας 5). Από τους 55 ασθενείς που πέτυχαν CR, 7 ασθενείς είχαν SD και 10 είχαν PR στην αρχική αξιολόγηση του όγκου και σημείωσαν εκτροπή σε CR στους 12 μήνες μετά από την έγχυση του Yescarta. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης και η διάμεση OS δεν είχαν επιτευχθεί (Πίνακας 5). Σε μια ανάλυση 36 μηνών (διάμεση παρακολούθηση μελέτης 39,1 μηνών), η διάμεση OS ήταν 25,8 μήνες με 47 ασθενείς (47%*) ακόμη εν ζωή. Σε μια ανάλυση 48 μηνών (διάμεση παρακολούθηση μελέτης 51,1 μηνών) η διάμεση OS ήταν 25,8 μήνες με 43 ασθενείς (44%*) ακόμη εν ζωή. Σε μια ανάλυση 60 μηνών (διάμεση παρακολούθηση μελέτης 63,1 μηνών) η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 25,8 μήνες με 42 ασθενείς (43 %*) ακόμη εν ζωή.

*Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier των ποσοστών OS 3 ετών, 4 ετών και 5 ετών ήταν 47 %, 44 % και 43 %, αντίστοιχα.

Στη φάση 1 της μελέτης ZUMA-1 έλαβαν θεραπεία 7 ασθενείς. Πέντε ασθενείς παρουσίασαν ανταπόκριση, συμπεριλαμβανομένων 4 περιπτώσεων CR. Στην ανάλυση παρακολούθησης των 12 μηνών, 3 ασθενείς διατήρησαν την CR, 24 μήνες μετά την έγχυση του Yescarta. Στην ανάλυση παρακολούθησης των 24 μηνών, αυτοί οι 3 ασθενείς διατήρησαν τη CR στους 30 έως 35 μήνες μετά από την έγχυση του Yescarta.

Πίνακας 5. Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη φάση 2 της ZUMA-1

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (ITT) Κοόρτη 1 + 2 (N = 111)		Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία (mITT) Κοόρτη 1 + 2 (N = 101)	
	Ανάλυση 12 μηνών	Ανάλυση 24 μηνών	Ανάλυση 12 μηνών	Ανάλυση 24 μηνών
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Διάρκεια ανταπόκρισης ^α , διάμεση (εύρος) σε μήνες	14,0 (0,0, 17,3)	MA (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	MA (0,0, 29,5)
Διάρκεια ανταπόκρισης ^α , CR, διάμεση (εύρος) σε μήνες	MA (0,4, 17,3)	MA (0,4, 29,5)	MA (0,4, 17,3)	MA (0,4, 29,5)
Συνολική επιβίωση, διάμεση (μήνες) [95% CI]	17,4 (11,6, MA)	17,4 (11,6, MA)	MA (12,8, MA)	MA (12,8, MA)
OS 6 μηνών (%) [95% CI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
OS 9 μηνών (%) [95% CI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
OS 12 μηνών (%) [95% CI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
OS 24 μηνών (%) [95% CI]	Δεν εφαρμόζεται	47,7 (38,2, 56,7)	Δεν εφαρμόζεται	50,5 (40,4, 59,7)

MA= Μη αξιολογήσιμη (δεν επιτεύχθηκε)

α. Η διάρκεια ανταπόκρισης λογοκρίθηκε κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων (SCT) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SCT κατά τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

Σημείωση: Η ανάλυση 12 μηνών είχε διάμεση παρακολούθηση 15,1 μήνες. Η ανάλυση 24 μηνών είχε διάμεση παρακολούθηση 27,1 μήνες. Η συνολική επιβίωση σχετίζεται με το χρόνο από την ημερομηνία λευκαφαίρεσης (ITT) ή την έγχυση του Yescarta (mITT) έως τον θάνατο από κάθε αιτία.

SCHOLAR-1

Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική, συγκεντρωτική ανάλυση βάσει δεδομένων σε επίπεδο ασθενούς των εκβάσεων στο ανθεκτικό, επιθετικό NHL (N = 636) (Crump και συνεργάτες, 2017) για την παροχή επιβεβαίωσης του προ-προσδιορισμένου ποσοστού ανταπόκρισης ελέγχου 20% και ιστορικού πλαισίου για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ZUMA-1. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που δεν είχαν παρουσιάσει ανταπόκριση (SD ή PD) στην τελευταία γραμμή θεραπείας ή είχαν παρουσιάσει υποτροπή εντός 12 μηνών μετά την ASCT. Αξιολογήθηκε η απόκριση και η επιβίωση μετά από θεραπεία με διαθέσιμη θεραπεία κατά το πρότυπο φροντίδας. Το ORR ήταν 26% [95% CI (21, 31)] και το ποσοστό CR ήταν 7% [95% CI (3, 15)], με διάμεση OS τους 6,3 μήνες.

DLBCL και HGBL που υποτροπιάζει εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση ή είναι ανθεκτικό στη χημειοανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής (ZUMA-7)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Yescarta σε ενήλικες ασθενείς με r/r λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (LBCL) καταδείχθηκε σε μια φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη (ZUMA-7). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς είχαν διαγνωστεί κυρίως με τους υποτύπους DLBCL και HGBL της νόσου με βάση την ταξινόμηση του ΠΟΥ το 2016 και όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει ριτουξιμάμπη πρώτης γραμμής και χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη. Συνολικά 359 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 στη λήψη μονής έγχυσης του Yescarta ή στη λήψη SOCT [οριζόμενη ως 2 έως 3 κύκλοι τυπικής χημειοανοσοθεραπείας (R-ICE, R-DHAP ή R-DHAX, R-ESHAP, ή R-GDP), ακολουθούμενοι από θεραπεία υψηλής δόσης (HDT) και ASCT σε αυτούς με ανταπόκριση της νόσου]. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε κατά ανταπόκριση στη

θεραπεία πρώτης γραμμής (πρωτοπαθές ανθεκτικό έναντι υποτροπής ≤ 6 μήνες από τη θεραπεία πρώτης γραμμής έναντι υποτροπής > 6 και ≤ 12 μήνες από τη θεραπεία πρώτης γραμμής) και δεύτερης γραμμής προσαρμοσμένος στην ηλικία διεθνής προγνωστικός δείκτης (IPI) (0 έναντι 1 έναντι 2 έως 3), όπως αξιολογήθηκε κατά τον χρόνο ελέγχου. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν HSCT, ανιχνεύσιμα κακοήθη κύτταρα εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή μεταστάσεις στο εγκέφαλο, κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 ή υψηλότερη και οποιοδήποτε ιστορικό λεμφώματος κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι ασθενείς με ενεργές ή σοβαρές λοιμώξεις αποκλείστηκαν, ωστόσο η συμμετοχή επιτράπηκε σε ασθενείς με απλή ουρολοίμωξη και μη επιπλεγμένη βακτηριακή φαρυγγίτιδα εάν ανταποκρίνονταν στη δραστική θεραπεία.

Μετά από χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων, το Yescarta χορηγήθηκε ως μονή ενδοφλέβια έγχυση σε στοχευμένη δόση 2×10^6 αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg (μέγιστη δόση: 2×10^8 κύτταρα). Το σχήμα καταστροφής των λεμφοκυττάρων αποτελούταν από ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m^2 και ενδοφλέβια φλουδαραβίνη 30 mg/m^2 , αμφότερες χορηγούμενες την 5^η, 4^η και 3^η ημέρα πριν από το Yescarta. Για τους ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου κατά τον έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας ήταν δυνατή η χορήγηση μεταξύ της λευκαφαίρεσης και της χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων μη τροποποιητικής της νόσου θεραπείας γεφύρωσης περιορισμένης σε κορτικοστεροειδή.

Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η διάμεση ηλικία ήταν τα 59 έτη (εύρος: 21 έως 81 έτη), το 66 % των ασθενών ήταν άνδρες και το 83% ήταν λευκοί. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (74%) των ασθενών είχε πρωτοπαθές υποτροπιάζον LBCL και το 26 % των ασθενών είχε υποτροπιάσει εντός 12 μηνών από τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς είχαν δεύτερης γραμμής προσαρμοσμένη στην ηλικία βαθμολογία IPI 0-1 (55%) ή 2-3 (45%) και κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 (54%) ή 1 (46%). Η διάμεση διάρκεια της μελέτης ήταν 24,9 μήνες.

Οι ασθενείς στα σκέλη του Yescarta και της SOCT κατηγοριοποιήθηκαν ως DLBCL MAK/χωρίς δυνατότητα περαιτέρω ταξινόμησης (126 ασθενείς και 120 ασθενείς, αντίστοιχα), ως DLBCL προερχόμενο από οζώδες λέμφωμα (19 ασθενείς και 27 ασθενείς, αντίστοιχα), ως HGBL με αναδιατάξεις *MYC*, *BCL2* ή/και *BCL6* (διπλό και τριπλό χτύπημα) (31 ασθενείς και 25 ασθενείς, αντίστοιχα) ή ως HGBL MAK, (1 ασθενής στο σκέλος της SOCT). Τα υπόλοιπα άτομα κατηγοριοποιήθηκαν σε μη επιβεβαιωμένο, ελλείπον ή άλλο.

Από τους 180 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Yescarta, 178 υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση και 170 έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, οι 60 (33%) έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης με κορτικοστεροειδή. Δεν υπήρξαν αστοχίες στην παρασκευή. Οκτώ ασθενείς (4%) δεν έλαβαν θεραπεία μετά τη λευκαφαίρεση, κυρίως λόγω προόδου νόσου ή σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων ή θανάτου. Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την αποδέσμευση του προϊόντος ήταν 13 ημέρες (εύρος: 10 έως 24 ημέρες) και από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση του Yescarta ήταν 26 ημέρες (εύρος: 16 έως 52 ημέρες). Η διάμεση δόση ήταν $2,0 \times 10^6$ αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg. Και οι 170 ασθενείς που έλαβαν το Yescarta παρακολούθηθηκαν σε υγειονομική μονάδα για τουλάχιστον 7 ημέρες. Από τους 179 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη SOCT, το 36% έλαβε HDT-ASCT και το 56% των ασθενών έλαβαν κυτταρική ανοσοθεραπεία έπειτα από απουσία ανταπόκρισης ή υποτροπή μετά την τυχαιοποίηση στην SOCT.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS), όπως καθορίστηκε μέσω τυφλοποιημένης κεντρικής ανασκόπησης. Η σύνοψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας στον συνολικό πληθυσμό φαίνεται στον Πίνακα 6 και η καμπύλη Kaplan-Meier για την EFS φαίνεται στην Εικόνα 1. Η EFS 24 μηνών ήταν 40,5% [95% CI: 33,2, 47,7] στο σκέλος του Yescarta και 16,3% [95% CI: 11,1, 22,2] στο σκέλος της SOCT. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) στο σκέλος του Yescarta ήταν 14,7 μήνες (95% CI: 5,4, MA) σε σύγκριση με 3,7 μήνες (95 % CI: 2,9, 5,3) στο σκέλος της SOCT [HR: 0,490 (95% CI: 0,368, 0,652)]. Παρατηρήθηκε συνεπής αποτελεσματικότητα μεταξύ των επιλεγμένων υποομάδων, συμπεριλαμβανομένης της ανταπόκρισης στη θεραπεία πρώτης γραμμής, της δεύτερης γραμμής προσαρμοσμένης στην ηλικία βαθμολογίας IPI, της κατάστασης απόδοσης κατά ECOG, της ηλικίας, της κατάστασης λεμφώματος διπλού εκφραστή και του υποτύπου νόσου HGBL. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση κατά τον χρόνο της πρωτεύουσας ανάλυσης της EFS, τα συνολικά δεδομένα επιβίωσης δεν ήταν ώριμα. Μεταξύ των ασθενών με HGBL σύμφωνα

με το κεντρικό εργαστήριο, το Yescarta επέδειξε βελτίωση στην EFS σε σύγκριση με την SOCT (HR: 0,285 (95% CI: 0,137, 0,594)]. Το ORR ήταν 81% (95% CI: 62,5%, 92,5%) και το ποσοστό CR ήταν 68% (95% CI: 48,6%, 83,3%) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta σε σύγκριση με 42% (95% CI: 23,4%, 63,1%) και 23% (95% CI: 9,0%, 43,6%) αντίστοιχα στο σκέλος της SOCT.

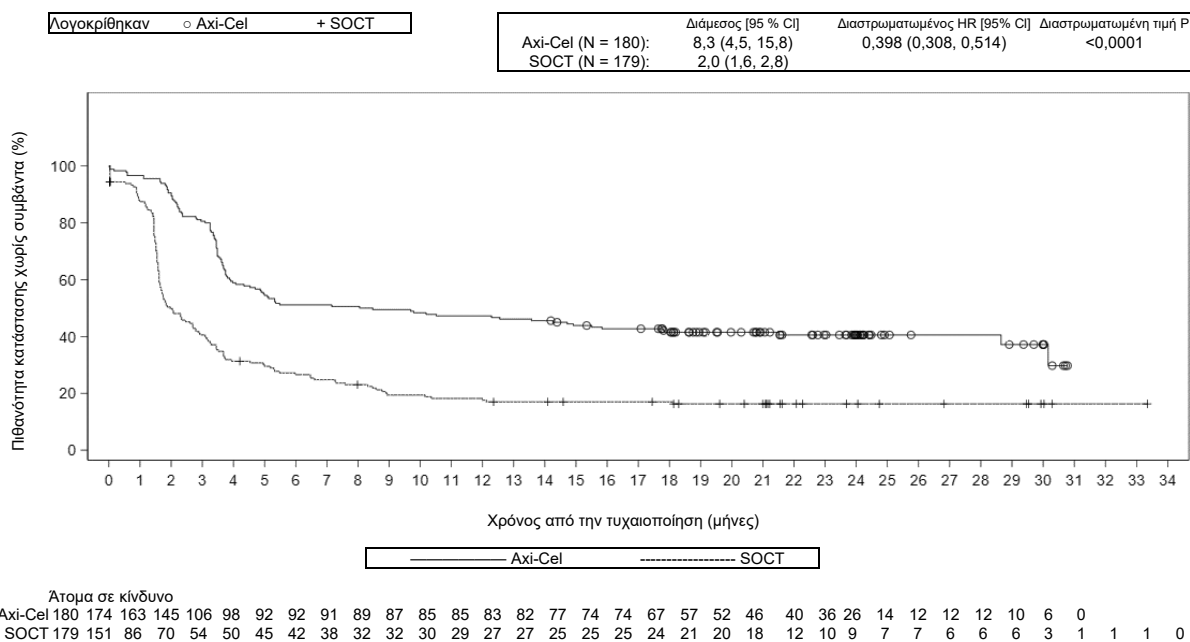
Πίνακας 6. Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ZUMA-7 (πρωτεύουσα ανάλυση)

	Yescarta N = 180	Θεραπεία κατά το πρότυπο φροντίδας N = 179
Επιβίωση χωρίς συμβάντα		
Αριθμός συμβάντων (%)	108 (60)	144 (80)
Διάμεση τιμή, μήνες [95% CI] ^α	8,3 [4,5, 15,8]	2,0 [1,6, 2,8]
Διαστρωματωμένος λόγος κινδύνων [95% CI]	0,398 [0,308, 0,514]	
Διαστρωματωμένη τιμή p λογαριθμικής κατάταξης	< 0,0001	
Ποσοστό αντικατασκευαστικής ανταπόκρισης (%) [95 % CI]	83 [77,1, 88,5]	50 [42,7, 57,8]
Λόγος πιθανοτήτων [95% CI]	5,31 [3,08, 8,90]	
Διαστρωματωμένη τιμή p ελέγχου CMH	< 0,0001	
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (%)	65 [57,6, 71,9]	32 [25,6, 39,8]
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (%)	18 [13,0, 24,8]	18 [12,6, 24,3]

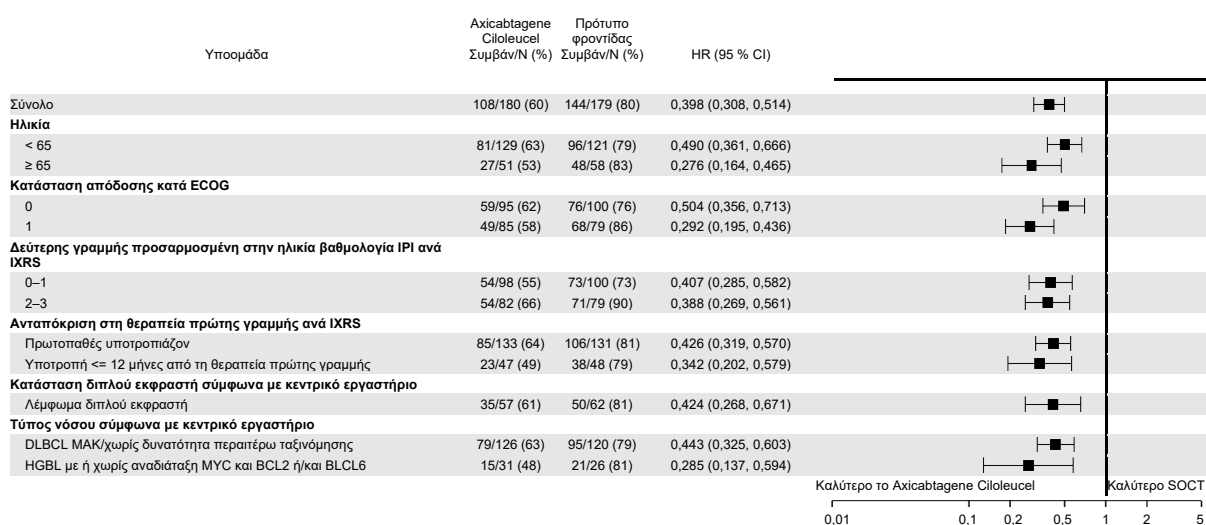
CI, διάστημα εμπιστοσύνης, MA, μη αξιολογήσιμο, CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

α. Μέθοδος Kaplan-Meier.

Εικόνα 1. Διάγραμμα Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς συμβάντα στη μελέτη ZUMA-7



Εικόνα 2. Διάγραμμα δέντρου επιβίωσης χωρίς συμβάντα σε επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη ZUMA-7



CI, διάστημα εμπιστοσύνης, IxRS, διαδραστικό σύστημα φωνητικής/διαδικτυακής απόκρισης
Ο τύπος νόσου σύμφωνα με το κεντρικό εργαστήριο επιβεβαιώθηκε σε 303 από 359 ασθενείς. Οι υπόλοιποι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν από το κεντρικό εργαστήριο ως μη επιβεβαιωμένοι, ελλείποντες ή άλλο.

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό FL έπειτα από τρεις ή περισσότερες γραμμές συστηματικής χορηγούμενης αγωγής (ZUMA-5)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Yescarta σε ενήλικες ασθενείς με FL αξιολογήθηκαν σε μία φάση 2, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη σε ασθενείς με r/r FL με βάση την ταξινόμηση του ΠΟΥ το 2016.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών με ανθεκτική νόσο έπειτα από 2 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία έπρεπε να περιλαμβάνει ένα μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD20 σε συνδυασμό με έναν αλκυλιωτικό παράγοντα (το αντίσωμα αντι-CD20 ως μονοθεραπεία δεν μετρούσε ως γραμμή αγωγής για την επιλεξιμότητα). Οι ασθενείς με σταθερή νόσο (SD) (χωρίς υποτροπή) > 1 έτος από την ολοκλήρωση της τελευταίας αγωγής δεν θεωρούνταν επιλέξιμοι. Οι ασθενείς με λέμφωμα του ΚΝΣ, ιστορικό θεραπείας με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) ή προηγούμενης θεραπείας με αντι-CD19 CAR ή προηγούμενης θεραπείας με άλλα γενετικά τροποποιημένα T-κύτταρα αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς με ιστορικό διαταραχών του ΚΝΣ (όπως επιληπτικές κρίσεις ή αγγειοεγκεφαλική ισχαιμία), κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο από 50 % ή κορεσμό οξυγόνου σε αέρα δωματίου μικρότερο από 92 %, ή αυτοάνοσο νόσημα που χρήζει συστηματικής ανοσοκαταστολής δεν ήταν επιλέξιμοι. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με ενεργές ή σοβαρές λοιμώξεις και ασθενείς με FL Βαθμού 3β. Η πραγματική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 25,9 μήνες (εύρος: 0,3 έως 44,3 μήνες, ακόμη υπό εξέλιξη). Μια περίληψη των δημογραφικών των ασθενών παρέχεται στον Πίνακα 7.

Στο χρονικό σημείο της πρωτεύουσας ανάλυσης, είχαν εγγραφεί συνολικά 122 ασθενείς με FL (δηλ. που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση), συμπεριλαμβανομένων 75 ασθενών που είχαν λάβει 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας. Κατά την περίοδο μεταξύ της ημερομηνίας αποκοπής δεδομένων πρωτεύουσας ανάλυσης και της ημερομηνίας αποκοπής δεδομένων παρακολούθησης 24 μηνών, δεν εγγράφηκαν ή έλαβαν θεραπεία με το Yescarta επιπλέον ασθενείς με FL.

Πίνακας 7: Περίληψη των δημογραφικών για τους ασθενείς με FL της μελέτης ZUMA-5 (ανάλυση 24 μηνών)

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N = 122)	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση με ≥ 3 γραμμές θεραπείας (N = 75*)
<i>Ηλικία (έτη)</i>		
Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Άρρενες	60 %	63 %
<i>Φυλή</i>		
Λευκή	93 %	93 %
Ασιατική	2 %	4 %
Μαύρη	2 %	1 %
<i>Κατάσταση ικανότητας κατά ECOG</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Υψηλή μάζα όγκου βάσει κριτηρίων GELF	52 %	57 %
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών (ελάχιστος, μέγιστος)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία νόσο σε ≥ 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας	30 %	24 %
Ασθενείς με νόσο σταδίου III/IV	86 %	86 %
Ασθενείς με προηγούμενη μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων	25 %	29 %
Προηγούμενος αναστολέας PI3K	26 %	40 %
Χρόνος έως την υποτροπή από την πρώτη συνδυαστική χημειοθεραπεία με αντι-CD20 < 24 μήνες	54 %	51 %

* Όλοι οι ασθενείς με τοπικά επιβεβαιωμένη διάγνωση, συμπεριλαμβανομένων 60 ασθενών με κεντρικά επιβεβαιωμένη διάγνωση. Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (n = 75) και έλαβαν θεραπεία (n = 73).

Το Yescarta χορηγήθηκε ως μονή ενδοφλέβια έγχυση σε στοχευόμενη δόση 2×10^6 αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg μετά από χημειοθεραπευτικό σχήμα καταστροφής των λεμφοκυττάρων με κυκλοφωσφamide 500 mg/m^2 ενδοφλεβίως και φλουδαραβίνη 30 mg/m^2 ενδοφλεβίως, χορηγούμενες αμφοτέρως την 5^η, 4^η και 3^η ημέρα πριν από το Yescarta. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν για παρακολούθηση για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Yescarta. Η χορήγηση και η παρακολούθηση του Yescarta είναι συνεπής μεταξύ των ZUMA-5 και ZUMA-1.

Η πρωτεύουσα ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν τουλάχιστον 80 διαδοχικά εγγεγραμμένοι ασθενείς με FL υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση τουλάχιστον 12 μηνών από την πρώτη αξιολόγηση της ανταπόκρισης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ORR. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό CR, το ORR και το CR στους ασθενείς που έλαβαν 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας, την DOR, την OS, την PFS και την επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων. Τρεις από τους 122 ασθενείς με FL που είχαν εγγραφεί κατά τον χρόνο της πρωτεύουσας ανάλυσης δεν έλαβαν θεραπεία, κυρίως λόγω μη επιλεξιμότητας, καθώς εμφάνισαν CR πριν ή θάνατο πριν από τη θεραπεία.

Πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση παρακολούθησης 24 μηνών όταν τουλάχιστον 80 ασθενείς με FL υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση τουλάχιστον 24 μηνών μετά την έγχυση.

Έως την ανάλυση παρακολούθησης 24 μηνών, κανένας επιπλέον ασθενής δεν υποβλήθηκε σε λευκαφαίρεση ούτε έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Δεν προέκυψαν σφάλματα παρασκευής. Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την αποδέσμευση του προϊόντος ήταν 12 ημέρες (εύρος: 10 έως 37 ημέρες), από τη λευκαφαίρεση έως τη χορήγηση του προϊόντος ήταν 17 ημέρες (εύρος: 13 έως 72 ημέρες) και από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση του Yescarta ήταν 27 ημέρες (εύρος: 19 έως 330 ημέρες). Η διάμεση δόση ήταν $2,0 \times 10^6$ αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg.

Κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων της πρωτεύουσας ανάλυσης, είχαν εγγραφεί 122 ασθενείς με FL. Στους 75 εγγεγραμμένους ασθενείς με FL που είχαν λάβει 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας, το ORR ήταν 91 % και το ποσοστό CR ήταν 77 %.

Η ανάλυση παρακολούθησης 24 μηνών πραγματοποιήθηκε στους 122 εγγεγραμμένους ασθενείς με FL, και 119 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Yescarta. Στους 122 εγγεγραμμένους ασθενείς με FL, οι 75 είχαν λάβει 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας, με αποτέλεσμα ORR 91 % και ποσοστό CR 77 %. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1 μήνας (εύρος: 0,8 έως 3,1 μήνες, η διάμεση DOR ήταν 38,6 μήνες και το ποσοστό ανταποκριθέντων που διατήρησαν την ανταπόκρισή τους ήταν 62 % τον Μήνα 24. Οι 29 από τους 75 ασθενείς με FL που είχαν λάβει 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας πέτυχαν αρχικά PR. Από αυτούς, οι 19 πέτυχαν αργότερα CR. Η ανάλυση υποομάδων περιλάμβανε ORR στους ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί (88 %), βαθμολογία FLIPI ≥ 3 (94 %), υψηλό φορτίο όγκου (91 %), εξέλιξη της νόσου εντός 24 μηνών από την πρώτη ανοσοθεραπεία (89 %) και προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα της PI3K (90 %). Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για τους ασθενείς με FL με 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας για όλους τους εγγεγραμμένους ασθενείς με FL της μελέτης ZUMA-5 με 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας (ανάλυση 24 μηνών)

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%)	91 %
[95 % CI]	(82, 96)
CR (%)	77 %
PR (%)	13 %
Διάρκεια ανταπόκρισης ^β , διάμεση σε μήνες	38,6
[95 % CI]	(24,7, MA)
(εύρος)	(0,0, 38,6)
Τρέχουσα ανταπόκριση (n)	42
Ποσοστό συνεχόμενης ύφεσης ^β % [95 % CI]	
12 μηνών	79,5 (67,2, 87,6)
18 μηνών	75,5 (62,5, 84,6)
24 μηνών	67,6 (52,7, 78,7)

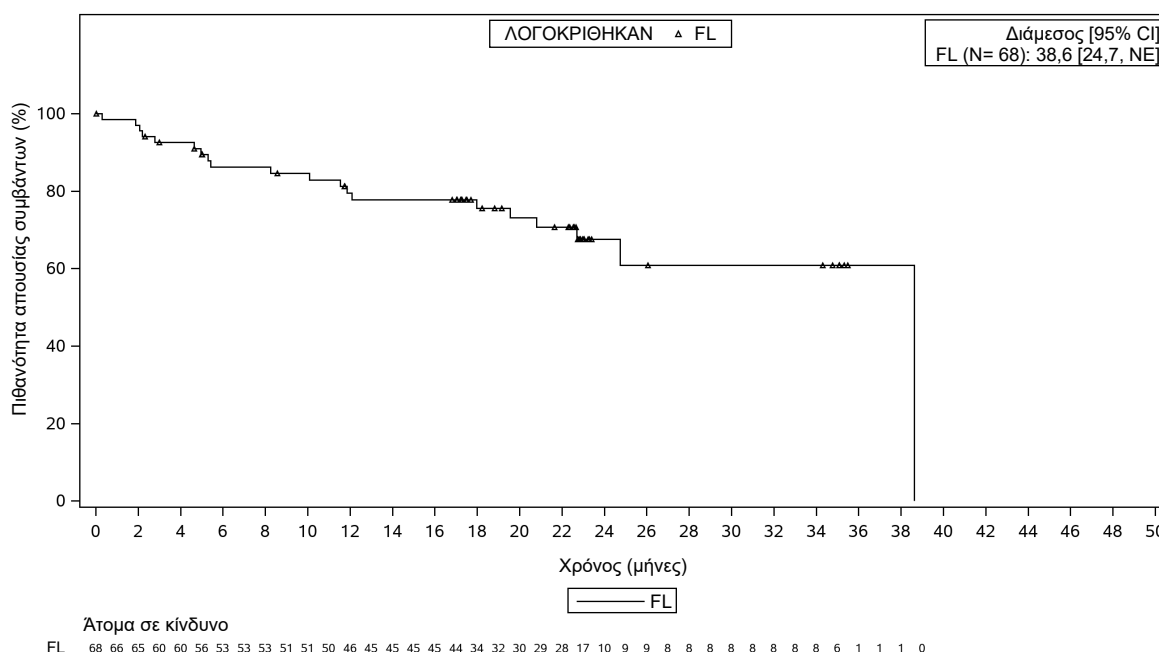
CI, διάστημα εμπιστοσύνης, MA, μη αξιολογήσιμο, ORR, αντικειμενική ανταπόκριση, CR, πλήρης ανταπόκριση, PR, μερική ανταπόκριση.

α. Σύμφωνα με την ταξινόμηση Lugano της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (Cheson 2014), όπως αξιολογήθηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης Ακτινολογίας.

β. Μέτρηση από την ημερομηνία της πρώτης αντικειμενικής ανταπόκρισης έως την ημερομηνία εξέλιξης ή θανάτου.

* Όλοι οι ασθενείς με τοπικά επιβεβαιωμένη διάγνωση, συμπεριλαμβανομένων 60 ασθενών με κεντρικά επιβεβαιωμένη διάγνωση. Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (n = 75) και έλαβαν θεραπεία (n = 73).

Εικόνα 3 Kaplan Meier DOR στο σύνολο όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση, των ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση (ασθενείς με FL με 3 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας, ανάλυση 24 μηνών, ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Yescarta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα Β-κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Yescarta αποτελείται από ανθρώπινα αυτόλογα T κύτταρα. Τα αναμενόμενα υπολειπόμενα προϊόντα είναι τυπικά προϊόντα κυτταρικής αποδόμησης που προκύπτουν από φυσιολογικούς μηχανισμούς κυτταρικής κάθαρσης. Επομένως, τα εγχυόμενα CAR T κύτταρα αναμένεται να καθαρθούν με την πάροδο του χρόνου.

Κυτταροκινητική

Μετά την έγχυση του Yescarta, τα αντι-CD19 CAR T κύτταρα επέδειξαν μια αρχική ταχεία έκπτωση ακολουθούμενη από μείωση κοντά στα αρχικά επίπεδα έως τους 3 μήνες. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης αντι-CD19 CAR T κυττάρων παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 7 έως 14 ημερών μετά την ημέρα έγχυσης του Yescarta. Η ηλικία (εύρος: 21 έως 80 έτη) και το φύλο δεν είχαν σημαντική επίπτωση στην AUC και στα μέγιστα επίπεδα του Yescarta.

Από τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-1, το διάμεσο μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης αντι-CD19 CAR T κυττάρων στο αίμα ήταν 38,3 κύτταρα/μL (εύρος: 0,8 έως 1513,7 κύτταρα/μL), το οποίο μειώθηκε σε διάμεσο επίπεδο συγκέντρωσης της τάξεως των 2,1 κυττάρων/μL σε διάστημα 1 μήνα (εύρος: 0 έως 167,4 κύτταρα/μL) και σε διάμεσο επίπεδο συγκέντρωσης της τάξεως των 0,4 κυττάρων/μL σε διάστημα 3 μηνών (εύρος: 0 έως 28,4 κύτταρα/μL) μετά την έγχυση του Yescarta. Από τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-7, το διάμεσο μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης αντι-CD19 CAR T κυττάρων στο αίμα ήταν 25,84 κύτταρα/μL (εύρος: 0,04 έως 1173,25 κύτταρα/μL), το οποίο μειώθηκε προς την έναρξη στους αξιολογήσιμους ασθενείς σε διάστημα 3 μηνών (0,35 κύτταρα/μL, εύρος: 0,00 έως

28,44 κύτταρα/μL) αλλά ήταν ακόμη ανιχνεύσιμα σε 12 από τους 30 αξιολογήσιμους ασθενείς έως τους 24 μήνες μετά τη θεραπεία.

Από τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-5 με FL, το διάμεσο μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης αντι-CD19 CAR T κυττάρων στο αίμα ήταν 37,6 κύτταρα/μL (εύρος: 0,5 έως 1.415,4 κύτταρα/μL). Ο διάμεσος χρόνος έως το μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης αντι-CD19 CAR T κυττάρων στο αίμα ήταν 8 ημέρες μετά την έγχυση (εύρος: 8 έως 371 ημέρες). Έως τους 3 μήνες, τα επίπεδα αντι-CD19 CAR T κυττάρων μειώθηκαν σχεδόν στα χαμηλότερα αρχικά διάμεσα επίπεδα 0,3 κύτταρα/μL (εύρος: 0 έως 15,8 κύτταρα/μL).

Από τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-1, ο αριθμός των αντι-CD19 CAR T κυττάρων στο αίμα συσχετίστηκε θετικά με αντικειμενική ανταπόκριση (CR ή PR). Το διάμεσο μέγιστο επίπεδο αντι-CD19 CAR T κυττάρων στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (N = 71) ήταν κατά 216 % υψηλότερα συγκριτικά με το αντίστοιχο επίπεδο στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (N = 25) (43,6 κύτταρα/μL έναντι 20,2 κύτταρα/μL). Η διάμεση AUC₀₋₂₈ στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (N = 71) ήταν το 253% του αντίστοιχου επιπέδου στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (N = 25) (562,0 ημέρες × κύτταρα/μL έναντι 222,0 ημέρες × κύτταρα/μL).

Από τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-7, ο αριθμός των αντι-CD19 CAR T κυττάρων στο αίμα συσχετίστηκε θετικά με αντικειμενική ανταπόκριση (CR ή PR). Τα διάμεσα μέγιστα επίπεδα αντι-CD19 CAR T κυττάρων στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (n=142) ήταν περίπου κατά 275% υψηλότερα συγκριτικά με το αντίστοιχο επίπεδο στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (n=20) (28,9 κύτταρα/μL έναντι 10,5 κύτταρα/μL). Η διάμεση AUC₀₋₂₈ στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (n=142) ήταν περίπου κατά 417% υψηλότερη συγκριτικά με το αντίστοιχο επίπεδο στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (n=20) (292,9 ημέρες × κύτταρα/μL έναντι 70,1 ημέρες × κύτταρα/μL).

Από τους ασθενείς με FL στη μελέτη ZUMA-5, τα διάμεσα μέγιστα επίπεδα αντι-CD19 CAR T-κυττάρων στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (n = 112) συγκριτικά με τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (n = 5) ήταν 38,0 κύτταρα/μL και 31,3 κύτταρα/μL, αντίστοιχα. Η διάμεση AUC₀₋₂₈ στους ανταποκρινόμενους ασθενείς συγκριτικά με τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 454,8 κύτταρα/μL·ημέρες και 247,1 κύτταρα/μL· ημέρες, αντίστοιχα.

Μελέτες του Yescarta σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία δεν διεξήχθησαν.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Yescarta περιέχει τροποποιημένα ανθρώπινα T κύτταρα, συνεπώς δεν υπάρχουν αντιπροσωπευτικές *in vitro* δοκιμασίες και αντιπροσωπευτικά *ex vivo* μοντέλα ή *in vivo* μοντέλα που να μπορούν να εξασφαλίσουν αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου προϊόντος. Ως εκ τούτου, δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συμβατικές τοξικολογικές μελέτες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη φαρμάκων.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης ή γονοτοξικότητας με το Yescarta.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του Yescarta στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Cryostor CS10 (περιέχει DMSO)
Χλωριούχο νάτριο
Ανθρώπινη λευκωματίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

1 χρόνος

Η σταθερότητα του Yescarta μετά το πέρας της απόψυξης διαρκεί έως και για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C). Ωστόσο, η έγχυση του Yescarta πρέπει να ξεκινήσει εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της απόψυξης και ο συνολικός χρόνος έγχυσης του Yescarta δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Ο σάκος του Yescarta πρέπει να φυλάσσεται εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) και πρέπει να παραμένει στην κατάψυξη έως ότου ο ασθενής να είναι έτοιμος να λάβει τη θεραπεία, ώστε να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα βιώσιμων αυτόλογων κυττάρων για χορήγηση στον ασθενή. Μην επανακαταψύχετε μετά την απόψυξη.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σάκος κρυσταλλοποίησης οξικού αιθυλενοβινυλίου με σφραγισμένο σωλήνα προσθήκης και δύο διαθέσιμες θύρες με ρύγχος (spike), που περιέχει κατά προσέγγιση 68 ml διασποράς κυττάρων.

Ένας σάκος κρυσταλλοποίησης είναι συσκευασμένος σε ξεχωριστή κασέτα μεταφοράς.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε αδρανοποίηση του προϊόντος.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Yescarta πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Οι Επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Yescarta πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και προστατευτικά οφθαλμών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Επαληθεύστε ότι η ταυτότητα (ID) του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στην κασέτα Yescarta.
- Ο σάκος Yescarta δεν πρέπει να αφαιρείται από τη μεταλλική κασέτα, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.
- Μόλις επιβεβαιωθεί η ταυτότητα του ασθενούς, αφαιρέστε τον σάκο του Yescarta από τη μεταλλική κασέτα.
- Ελέγξτε ότι οι πληροφορίες ασθενούς στην επισήμανση της μεταλλικής κασέτας ταυτίζονται με αυτές στην επισήμανση του σάκου.
- Επιθεωρήστε τον σάκο του προϊόντος για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έχει υποστεί φθορά, ακολουθήστε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης (ή επικοινωνήστε άμεσα με την Kite).

Απόψυξη

- Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης στο εσωτερικό ενός δεύτερου σάκου.
- Αποψύξτε το Yescarta στους 37 °C περίπου με τη χρήση είτε υδατόλουτρου είτε μεθόδου ξηρής απόψυξης έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάγος στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για τη διασπορά μαζών κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε να αναμειγνύετε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένεται να διασπαρούν με την ήπια χειροκίνητη ανάμιξη. Το Yescarta δεν πρέπει να εκπλύνεται, να φυγοκεντρείται και/ή να επανεναιωρείται σε νέο μέσο πριν από την έγχυση. Η απόψυξη διαρκεί περίπου 3 έως 5 λεπτά.
- Μόλις αποψυχθεί, το Yescarta είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C-25 °C) έως και για 3 ώρες. Ωστόσο, η έγχυση του Yescarta πρέπει να ξεκινά εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της απόψυξης.

Χορήγηση

- Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Πρέπει να εξασφαλίζεται η διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμού έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση.
- Συνιστάται κεντρική φλεβική πρόσβαση για τη χορήγηση του Yescarta.
- Για αυτόλογη χρήση μόνο.
- Επαληθεύστε την αναγνωριστική ταυτότητα του ασθενούς εκ νέου ότι αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο Yescarta.
- Εκπλύνετε τη σωλήνωση με 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,154 mmol νατρίου ανά mL) πριν από την έγχυση.
- Εγχύστε ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου Yescarta εντός 30 λεπτών είτε υπό την επίδραση της βαρύτητας είτε με τη χρήση περισταλτικής αντλίας.
- Ανακινείτε ελαφρά τον σάκο κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Yescarta για την αποφυγή σχηματισμού συγκολλημένων μαζών κυττάρων.
- Μετά την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκου, εκπλύνετε τη σωλήνωση με 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,154 mmol νατρίου ανά mL) στον ίδιο ρυθμό έγχυσης, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρη η ποσότητα του Yescarta.

Τυχαία έκθεση

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που έχουν έρθει δυνητικά σε επαφή με το Yescarta πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν και όλο το υλικό που έχει έρθει σε επαφή με το Yescarta (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να αντιμετωπίζεται και να απορρίπτεται ως δυνητικά μολυσματικό απόβλητο σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1299/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Ηνωμένες Πολιτείες

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Ολλανδία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Κύρια στοιχεία:

Διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και ειδίκευση της μονάδας

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι τα νοσοκομεία και τα συσχετιζόμενα με αυτά κέντρα που χορηγούν το Yescarta είναι πιστοποιημένα σύμφωνα με το συμφωνημένο πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής, μέσω των εξής:

- διασφάλιση επιτόπου, άμεσης πρόσβασης σε μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή πριν από την έγχυση του Yescarta. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, να διασφαλίσουν την επιτόπου διαθεσιμότητα κατάλληλων εναλλακτικών μέτρων για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης.
- διασφάλιση ολοκλήρωσης του εκπαιδευτικού προγράμματος από τους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που εμπλέκονται στη θεραπεία του ασθενούς.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα – Πριν από τη θέση του Yescarta σε κυκλοφορία σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ΕΥ

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το Yescarta, σε όλους τους ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν ή να χορηγήσουν το Yescarta θα παρασχεθεί καθοδηγητικό έγγραφο, προκειμένου:

- να διευκολυνθεί η αναγνώριση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολυνθεί η διαχείριση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολυνθεί η παροχή όλων των συναφών πληροφοριών στους ασθενείς
- να διασφαλιστεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται επαρκώς και κατάλληλα
- να διασφαλιστεί ότι παρέχονται λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη διαδικασία απόψυξης
- πριν από τη θεραπεία ενός ασθενούς, να διασφαλίζεται ότι στη μονάδα είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης για κάθε ασθενή. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, βεβαιωθείτε ότι είναι διαθέσιμα στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ασθενείς

Για να πληροφορήσει και να εξηγήσει στους ασθενείς

- τους κινδύνους του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με το Yescarta
- η ανάγκη άμεσης αναφοράς των συμπτωμάτων στον θεράποντα ιατρό τους
- η ανάγκη να παραμείνουν κοντά στην τοποθεσία στην οποία έλαβαν το Yescarta για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση του Yescarta
- την ανάγκη να έχουν πάντοτε μαζί τους την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να αξιολογηθεί το προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της μακροπρόθεσμης ασφάλειας σε ασθενείς με Β-λευκοκυτταρικές κακοήθειες που λαμβάνουν θεραπεία με axicabtagene ciloleucel στο περιβάλλον μετά την κυκλοφορία, ο αιτών θα πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει μια μελέτη βασισμένη σε μητρώο.	<ul style="list-style-type: none">• Αναφορές επικαιροποίησης: Ετήσιες αναφορές ασφάλειας και ενδιάμεσες αναφορές ανά 5 έτη• Τελική αναφορά των αποτελεσμάτων της μελέτης: Δεκέμβριος 2038

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ (ΚΑΣΕΤΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ κύτταρα διασπορά προς έγχυση
axicabtagene ciloleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα T κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊκό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί έναν αντι-CD19 χιμαιρικό CD28/CD3-ζ αντιγονικό υποδοχέα (CAR) με στοχευόμενη δόση 2 × 10⁶ αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg.

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Cryostor CS10 (περιέχει DMSO), ανθρώπινη λευκοματίνη, χλωριούχο νάτριο. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

Ένας στείρος σάκος για έγχυση.

Περιεχόμενα: περίπου 68 mL διασποράς κυττάρων.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ακτινοβολείτε.

Αναμιγνύετε με ήπιες κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου κατά τη διάρκεια της απόψυξης.

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ. Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς πριν από την έγχυση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην κατάψυξη, σε ατμόσφαιρα υγρού αζώτου ≤ -150 °C.
Μην επανακαταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοσφαίρια. Τα μη χρησιμοποιηθέντα φαρμακευτικά προϊόντα ή τα απόβλητα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1299/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Αναγνωριστικός κωδικός Kite ασθενούς:
Επιπρόσθετος αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:
Όνομα ασθενούς:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:
SEC:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ κύτταρα διασπορά προς έγχυση
axicabtagene ciloleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Αναγνωριστικός κωδικός Kite ασθενούς:
Επιπρόσθετος αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:
Όνομα ασθενούς:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Ένας στείρος σάκος για έγχυση.
Περιεχόμενα: περίπου 68 mL διασποράς κυττάρων.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.
Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ κύτταρα διασπορά προς έγχυση axicabtagene ciloleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που αναφέρονται σε αυτήν.
- Επιδεικνύετε πάντοτε την Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς στον γιατρό ή τον νοσοκόμο όταν τους βλέπετε ή εάν πάτε στο νοσοκομείο.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Yescarta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγήσουν το Yescarta
3. Πώς χορηγείται το Yescarta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Yescarta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Yescarta και ποια είναι η χρήση του

Το Yescarta είναι ένα φάρμακο γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με επιθετικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (PMBCL) και οζώδες λέμφωμα (FL), οι οποίες προσβάλλουν τον λεμφικό ιστό (μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος), πλήττοντας έναν τύπο λευκοκυττάρων που ονομάζονται Β λεμφοκύτταρα, καθώς και άλλα όργανα του σώματος. Ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων μη φυσιολογικών λευκοκυττάρων συσσωρεύεται στον ιστό σας, προκαλώντας τα συμπτώματα που ενδεχομένως έχετε.

Το φάρμακο παρασκευάζεται ειδικά για εσάς ως εφάπαξ χορήγηση των δικών σας τροποποιημένων λευκοκυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγήσουν το Yescarta

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Yescarta:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο axicabtagene ciloleucel ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που δεν μπορείτε να λάβετε μια θεραπεία που ονομάζεται χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων και που μειώνει τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Yescarta).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Yescarta παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια και πρέπει να χορηγείται μόνο σε εσάς (αυτόλογη χρήση).

Πριν σας χορηγήσουν το Yescarta πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν:

- έχετε προβλήματα με το νευρικό σας σύστημα, όπως επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο ή απώλεια μνήμης).
- έχετε νεφρικά προβλήματα.
- έχετε χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίων (αριθμοί κυττάρων αίματος).
- υποβλήθηκατε σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων εντός των τελευταίων 4 μηνών.
- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με τους πνεύμονες, την καρδιά ή την αρτηριακή σας πίεση (χαμηλή ή αυξημένη).
- έχετε σημεία ή συμπτώματα της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή. Αυτό συμβαίνει, όταν μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στον οργανισμό σας, προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, έμετος, διάρροια και αίμα στα κόπρανα.
- παρατηρείτε ότι τα συμπτώματα του καρκίνου σας επιδεινώνονται. Εάν πάσχετε από λέμφωμα, αυτό ενδέχεται να περιλαμβάνει πυρετό, αίσθηση αδυναμίας, νυχτερινή εφίδρωση, αιφνίδια απώλεια βάρους.
- πάσχετε από λοίμωξη. Η λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν την έγχυση του Yescarta.
- είχατε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Yescarta.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν σας χορηγηθεί το Yescarta ο γιατρός σας θα:

- Ελέγξει τους πνεύμονες, την καρδιά και την αρτηριακή σας πίεση.
- Αναζητήσει σημεία λοίμωξης. Τυχόν λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν σας χορηγηθεί το Yescarta.
- Ελέγξει εάν ο καρκίνος σας επιδεινώνεται.
- Αναζητήσει σημεία της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή, η οποία ενδέχεται να παρουσιαστεί μετά από μεταμόσχευση.
- Ελέγξει το αίμα σας για ουρικό οξύ και το πόσα καρκινικά κύτταρα υπάρχουν στο αίμα σας. Αυτό θα δείξει, εάν είναι πιθανό να αναπτύξετε μια πάθηση που καλείται σύνδρομο λύσης του όγκου. Ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα που συμβάλλουν στην πρόληψη της πάθησης.
- Ελέγξει για ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή HIV λοίμωξη.
- Ελέγξει αν υποβλήθηκατε σε εμβολιασμό εντός των προηγούμενων 6 εβδομάδων ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε εντός των επόμενων λίγων μηνών.

Αφού σας χορηγηθεί το Yescarta

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- Ρίγη, υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη, κεφαλαλγία, βήχας, λαχάνιασμα ή ταχυπαλμία, που μπορεί να είναι συμπτώματα μιας παθολογικής κατάστασης που είναι γνωστή ως σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Μετράτε τη θερμοκρασία σας δύο φορές την ημέρα για 3-4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με το Yescarta. Εάν η θερμοκρασία σας είναι υψηλή, επισκεφτείτε τον γιατρό σας αμέσως.
- Επιληπτικές κρίσεις, τρέμουλο ή δυσκολία στην ομιλία ή δυσκολίες στην άρθρωση του λόγου, απώλεια της συνείδησης ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού.
- Πυρετός, που μπορεί να είναι σύμπτωμα λοίμωξης.

- Υπερβολική κόπωση, αδυναμία και λαχάνιασμα, που μπορεί να είναι συμπτώματα έλλειψης ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Αιμορραγία ή εύκολος μωλωπισμός, που μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ενός είδους κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια.

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει τακτικά σε εξετάσεις αίματος, καθώς ο αριθμός αιμοσφαιρίων και άλλων συστατικών του αίματος ενδέχεται να μειωθεί.

Μην δώσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση.

Σε περίπτωση που ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω για εσάς [ή δεν είστε σίγουρος(-η) εάν ισχύει], απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Yescarta. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παράσχει ειδική φροντίδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Yescarta.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να μην είναι δυνατή η χορήγηση της προγραμματισμένης θεραπείας με το Yescarta. Για παράδειγμα:

- Εάν η έγχυση του Yescarta καθυστερήσει για περισσότερες από 2 εβδομάδες αφού λάβετε την προπαρασκευαστική χημειοθεραπεία, μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε περαιτέρω προπαρασκευαστική χημειοθεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι

Το Yescarta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών γιατί το Yescarta δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Yescarta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Πριν σας χορηγηθεί το Yescarta ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή, εφόσον αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Yescarta.

Ειδικότερα, δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται ζώντα εμβόλια:

- Στις 6 εβδομάδες πριν σας χορηγηθεί ο σύντομος κύκλος χημειοθεραπείας (που ονομάζεται χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων), ώστε ο οργανισμός σας να προετοιμαστεί για τα κύτταρα Yescarta.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Yescarta.
- Μετά τη θεραπεία, για όσο διάστημα το ανοσοποιητικό σύστημα αναρρώνει.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, εάν χρειάζεται να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Ο λόγος είναι ότι οι δράσεις του Yescarta σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες δεν είναι γνωστές και ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή το θηλάζον παιδί σας.

- Εάν είστε έγκυος ή νομίζεται ότι ενδέχεται να είστε έγκυος μετά από θεραπεία με το Yescarta, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.
- Θα σας δοθεί ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας. Το Yescarta μπορεί να χορηγηθεί, μόνο εάν τα αποτελέσματα δείξουν ότι δεν είστε έγκυος.

Εάν σας έχει χορηγηθεί το Yescarta, συζητήστε το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης με τον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να αισθανθούν κόπωση, ζάλη ή μπορεί να παρουσιάσουν τρέμουλο μετά τη λήψη του Yescarta. Εάν σας συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε και μην χειριστείτε βαρέα μηχανήματα για διάστημα έως και 8 εβδομάδων μετά την έγχυση ή μέχρι ο γιατρός σας να σας πει ότι έχετε αναρρώσει πλήρως.

Το Yescarta περιέχει νάτριο, διμεθυλοσουλφοξειδίο (DMSO) και υπολειπόμενη γενταμυκίνη

Το φάρμακο αυτό περιέχει 300 mg νατρίου (το βασικό συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε σάκο έγχυσης. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με το 15 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου που ισχύει για τους ενήλικες.

Το φάρμακο αυτό περιέχει DMSO και υπολειπόμενη γενταμυκίνη, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς χορηγείται το Yescarta

Το Yescarta θα σας χορηγείται πάντοτε από έναν επαγγελματία υγείας. Χορηγείται στάγδην (έγχυση) σε φλέβα (ενδοφλεβίως).

- Εφόσον το Yescarta παρασκευάζεται από δικά σας λευκοκύτταρα, θα συλλεχθούν κύτταρα από εσάς για την προετοιμασία του φαρμάκου σας. Ο γιατρός σας θα πάρει λίγο από το αίμα σας χρησιμοποιώντας έναν καθετήρα τοποθετημένο στη φλέβα σας (μια διαδικασία που ονομάζεται λευκαφαίρεση). Μερικά από τα λευκά σας αιμοσφαίρια διαχωρίζονται από το αίμα σας και το υπόλοιπο του αίματός σας επιστρέφεται στη φλέβα σας. Αυτό μπορεί να απαιτήσει 3 έως 6 ώρες και ενδέχεται να χρειαστεί να επαναληφθεί.
- Τα λευκά σας αιμοσφαίρια αποστέλλονται για την παρασκευή του Yescarta. Συνήθως απαιτούνται 3 έως 4 εβδομάδες έως ότου λάβετε τη θεραπεία σας με Yescarta αλλά ο χρόνος ενδέχεται να κυμαίνεται.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με το Yescarta

Κατά τα 30 έως 60 λεπτά πριν σας χορηγηθεί το Yescarta ενδέχεται να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Αυτό συμβάλλει στην πρόληψη αντιδράσεων στην έγχυση και πυρετού. Αυτά τα άλλα φάρμακα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- Παρακεταμόλη.
- Ένα αντιισταμινικό όπως η διφαινυδραμίνη.

Πριν από τη λήψη του Yescarta, θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, όπως προπαρασκευαστική χημειοθεραπεία, τα οποία θα επιτρέψουν στα τροποποιημένα λευκοκύτταρά σας που υπάρχουν στο Yescarta να πολλαπλασιαστούν στον οργανισμό σας όταν σας χορηγηθεί το φάρμακο

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξουν προσεκτικά εάν αυτό το φάρμακο είναι το δικό σας.

Πώς σας χορηγείται το Yescarta

Το Yescarta θα σας χορηγείται πάντα από γιατρό σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας.

- Το Yescarta χορηγείται ως εφάπαξ δόση.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγήσει μία έγχυση του Yescarta μέσω καθετήρα τοποθετημένου στη φλέβα σας (ενδοφλέβια έγχυση) επί περίπου 30 λεπτά.

Η χορήγηση της έγχυσης του Yescarta πρέπει να γίνει σε ειδικευμένες κλινικές μονάδες και θα λάβετε εξιτήριο μόνο όταν ο γιατρός σας κρίνει ότι είναι ασφαλές να επιστρέψετε στο σπίτι σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μετά τη χορήγηση του Yescarta

- Προγραμματίστε να παραμείνετε κοντά το νοσοκομείο όπου σας παρέχεται θεραπεία για τουλάχιστον 4 εβδομάδες αφού σας χορηγηθεί το Yescarta. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να επιστρέψετε στο νοσοκομείο καθημερινά για τουλάχιστον 10 ημέρες και θα εξετάσει εάν χρειάζεται να νοσηλευτείτε στο νοσοκομείο για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση. Αυτό γίνεται, ώστε ο γιατρός να μπορεί να ελέγχει εάν η θεραπεία σας λειτουργεί και να σας βοηθήσει, εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν χάσετε κάποιο ραντεβού, καλέστε τον γιατρό σας ή την ειδικευμένη κλινική μονάδα το συντομότερο δυνατό για να προγραμματίσετε ένα νέο ραντεβού.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Yescarta μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο ανοσοποιητικό σας σύστημα, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Yescarta.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πυρετός, ρίγη, μειωμένη αρτηριακή πίεση που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως ζάλη, ίλιγγο, συλλογή υγρού στους πνεύμονες, τα οποία μπορεί να είναι βαριά και θανατηφόρα (όλα αποτελούν συμπτώματα μιας παθολογικής κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών).
- Παθολογικά χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο οποίος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης.
- Απώλεια συνείδησης ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση ή απώλεια μνήμης λόγω διαταραχών της λειτουργίας του εγκεφάλου, ακούσιο τρέμουλο (τρόμος), αφνίδια σύγχυση με διέγερση, αποπροσανατολισμός, ψευδαισθήσεις ή ευερεθιστότητα (παραλήρημα).
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (κύτταρα που μεταφέρουν οξυγόνο): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική κόπωση με απώλεια ενεργητικότητας.
- Υπερβολική κόπωση.
- Χαμηλός αριθμός κυττάρων που βοηθούν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική ή παρατεταμένη αιμορραγία ή μωλωπισμό.
- Μυϊκός και αρθρικός πόνος, πόνος στη μέση.
- Πυρετός ή ρίγη, που μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης.
- Πονοκέφαλος.
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ή σακχάρου (γλυκόζης) στις εξετάσεις αίματος.
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου ή φωσφόρου στις εξετάσεις αίματος.
- Ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, πόνος στην κοιλιά, έμετος.
- Μειωμένη όρεξη.
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση, ζάλη.
- Λαχάνιασμα, βήχας.
- Γρήγορος καρδιακός ρυθμός.
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία).
- Χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών στις εξετάσεις αίματος, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε λοιμώξεις.
- Κατακράτηση υγρών στον ιστό (οίδημα), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση βάρους, δυσκολία στην αναπνοή, μειωμένη παραγωγή ούρων.
- Απώλεια ενέργειας ή δύναμης, μυϊκή αδυναμία, δυσκολία στην κίνηση, μυϊκοί σπασμοί.
- Δερματικό εξάνθημα ή δερματικά προβλήματα.
- Δυσκολία στον ύπνο.

- Υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Αύξηση στα ηπατικά ένζυμα στις ηπατικές εξετάσεις.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ξηροστομία, αφυδάτωση, δυσκολία στην κατάποση.
- Πόνος στα χέρια ή στα πόδια.
- Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στις εξετάσεις αίματος.
- Χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης, καλίου ή ασβεστίου στις εξετάσεις αίματος.
- Χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα.
- Ανεπάρκεια των νεφρών με αποτέλεσμα την κατακράτηση υγρών στο σώμα σας, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή.
- Οίδημα των άκρων, συλλογή υγρού γύρω από τους πνεύμονες (πλευριτική συλλογή).
- Αλλοίωση της ικανότητας του αίματος να σχηματίζει θρόμβους (διαταραχές της πήξης): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική ή παρατεταμένη αιμορραγία ή μωλωπισμό.
- Αλλαγές στην όραση που σας δυσκολεύουν να βλέπετε πράγματα (διαταραχές όρασης).
- Πόνος.
- Αιφνίδια, απροσδόκητη διακοπή της λειτουργίας της καρδιάς (καρδιακή ανακοπή), σοβαρή και απειλητική για τη ζωή.
- Καρδιακή ανεπάρκεια.
- Θρόμβοι αίματος: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος ή στο πάνω μέρος της πλάτης, δυσκολία στην αναπνοή, αιμόπτυση ή πόνο από κράμπες, οίδημα του ενός ποδιού, αίσθημα θερμότητας και σκούρο χρώμα στο δέρμα γύρω από την επίπονη περιοχή.
- Σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις, συμπεριλαμβανομένων επιληπτικών κρίσεων που ενδέχεται να είναι παρατεταμένες και απειλητικές για τη ζωή).
- Ανικανότητα κίνησης της μίας πλευράς του σώματος.
- Υπερευαισθησία: συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός και αναφυλαξία.
- Διαταραχές της διάθεσης.
- Ρινική φλεγμονή.
- Αδυναμία ή ανικανότητα κίνησης της μίας πλευράς του σώματος, η οποία δυσκολεύει την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως το φαγητό ή το ντύσιμο.
- Απώλεια ελέγχου των κινήσεων του σώματος.
- Απώλεια κίνησης στους μύες του προσώπου.
- Άγχος.
- Ανικανότητα ανεξάρτητης αναπνοής (αναπνευστική ανεπάρκεια).
- Απώλεια βάρους.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Δυσκολία στην κατανόηση αριθμών.
- Διάσπαση του μυϊκού ιστού, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση μυϊκών ινών στο αίμα.
- Ακατάλληλη λειτουργία τουλάχιστον 2 οργάνων (π.χ. ήπαρ, πνεύμονες και νεφρά) που απαιτεί ιατρική θεραπεία και/ή διαδικασίες για την αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των οργάνων.
- Οίδημα του νωτιαίου μυελού, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μερική ή ολική παράλυση των άκρων και του κορμού.
- Παράλυση και των τεσσάρων άκρων.
- Κατάσταση σοβαρής συστηματικής φλεγμονής.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παραπάνω. Μην επιχειρήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων

ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Yescarta

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του περιέκτη και στον σάκο έγχυσης.

Φυλάσσετε στην κατάψυξη, σε ατμόσφαιρα υγρού αζώτου στους $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ μέχρι την απόψυξη πριν από τη χρήση.

Μην επανακαταψύχετε.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Yescarta

- Η δραστική ουσία είναι το axicabtagene ciloleucel. Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος μονής έγχυσης περιέχει διασπορά αντι-CD19 CAR T κυττάρων σε περίπου 68 mL για μία στοχευμένη δόση 2×10^6 αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι Cryostor CS10 (περιέχει DMSO), χλωριούχο νάτριο, ανθρώπινη λευκωματίνη. Βλ. παράγραφο 2 «Το Yescarta περιέχει νάτριο, διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και υπολειπόμενη γενταμυκίνη».

Το φάρμακο αυτό περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοσφαίρια.

Εμφάνιση του Yescarta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Yescarta είναι διαυγής έως αδιαφανής, λευκή έως ερυθρή διασπορά για έγχυση, η οποία παρέχεται σε σάκο έγχυσης, συσκευασμένο σε ξεχωριστή μεταλλική κασέτα. Ένας σάκος μονής έγχυσης περιέχει κατά προσέγγιση 68 mL διασποράς κυττάρων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν από τη χορήγηση του Yescarta.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Yescarta πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Yescarta πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και προστατευτικά οφθαλμών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που έχουν έρθει δυνητικά σε επαφή με το Yescarta πρέπει να απολυμαίνονται σύμφωνα με τις κατά τύπους κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Επαληθεύστε ότι η ταυτότητα (ID) του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στην κασέτα Yescarta.
- Ο σάκος Yescarta δεν πρέπει να αφαιρείται από τη μεταλλική κασέτα, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.
- Μόλις επιβεβαιωθεί η ταυτότητα του ασθενούς, αφαιρέστε τον σάκο του Yescarta από τη μεταλλική κασέτα.
- Ελέγξτε ότι οι πληροφορίες ασθενούς στην επισήμανση της μεταλλικής κασέτας ταιριάζουν με αυτές στην επισήμανση του σάκου.
- Επιθεωρήστε τον σάκο του προϊόντος για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έχει υποστεί φθορά, ακολουθήστε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης (ή επικοινωνήστε άμεσα με την Kite)

Απόψυξη

- Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης στο εσωτερικό ενός δεύτερου σάκου.
- Αποψύξτε το Yescarta στους 37 °C περίπου με τη χρήση είτε υδατόλουτρου είτε μεθόδου ξηρής απόψυξης έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάγος στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για τη διασπορά μαζών κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε την ήπια ανάμιξη των περιεχομένων του σάκου. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένεται να διασπαρούν με την ήπια χειροκίνητη ανάμιξη. Το Yescarta δεν πρέπει να εκπλένεται, να φυγοκεντρείται και/ή να επανεναιωρείται σε νέο μέσο πριν από την έγχυση. Η απόψυξη διαρκεί περίπου 3 έως 5 λεπτά.
- Μόλις αποψυχθεί, το Yescarta είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) έως και για 3 ώρες. Ωστόσο, η έγχυση του Yescarta πρέπει να ξεκινά εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της απόψυξης.

MHN χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Χορήγηση

- Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό(ούς) με εμπειρία στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο(ους) στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta.
- Διασφαλίστε ότι υπάρχει διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης. Τα νοσοκομεία θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, διασφαλίστε ότι είναι διαθέσιμα επιτόπου κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS, αντί της τοσιλιζουμάμπης.
- Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς στον σάκο της έγχυσης.
- Το Yescarta προορίζεται μόνο για αυτόλογη χρήση.
- Το Yescarta πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση είτε με τη χρήση ενδοφλέβιας γραμμής ελεύθερης λάτεξ, χωρίς φίλτρο λευκαφαίρεσης εντός 30 λεπτών είτε υπό την επίδραση της βαρύτητας είτε με τη χρήση περισταλτικής αντλίας.
- Ανακινείτε ελαφρά τον σάκο κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Yescarta για την αποφυγή σχηματισμού συγκολλημένων μαζών κυττάρων. Πρέπει να χορηγηθεί με έγχυση το σύνολο του περιεχομένου των σάκων έγχυσης.
- Πριν από την έγχυση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ενέσιμο διάλυμα στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol νατρίου ανά ml) για την πλήρωση της γραμμής καθώς και για την έκπλυσή της στη συνέχεια. Όταν εγχυθεί ο συνολικός όγκος του Yescarta, ο σάκος της έγχυσης πρέπει να εκπλυθεί με 10 έως 30 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με πλήρωση επιστροφής και να διασφαλιστεί η έγχυση του μεγαλύτερου δυνατού αριθμού κυττάρων στον ασθενή.

Τυχαία έκθεση

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που έχουν έρθει δυνητικά σε επαφή με το Yescarta πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν και όλο το υλικό που έχει έρθει σε επαφή με το Yescarta (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να αντιμετωπίζεται και να απορρίπτεται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.