

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 rakku infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Yescarta (aksikabtageentsiloleutseel) on geenmuundatud autoloogsete rakkude põhine ravim, mis sisaldab T-rakke, mis saadi *ex vivo* retroviraalse vektoriga, mis ekspresseerib CD19 vastu suunatud kimäärset antigeeni retseptorit (CAR). See koosneb hiirest pärinevast CD19-vastasest üheahelalisest varieeruvast antikehafragmendist (ScFv), millega on liidetud CD28 kostimulatoorne domeen ja CD3-dzeeta signaliseeriv domeen.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga patsiendispetsiifiline Yescarta infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas koguses aksikabtageentsiloleutseeli autoloogseid T-rakke, mis on geneetiliselt modifitseeritud ekspresseerima CD19-vastast kimäärset antigeeni retseptorit (CAR-positiivseid eluvõimelisi T-rakke). Ravim on pakendatud ühte infusioonikotti, mis sisaldab infusioonidispersiooni sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku kehamassi kg kohta (vahemik: $1 \times 10^6 \dots 2 \times 10^6$ rakku/kg), maksimaalselt 2×10^8 anti-CD19 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku suspendeerituna krüosäilituslahuses.

Iga infusioonikott sisaldab umbes 68 ml infusioonidispersiooni.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks Yescarta kott sisaldab 300 mg naatriumi ja 3,4 ml dimetüülsulfoksiidi (DMSO). Yescarta võib sisaldada gentamütsiini jääke.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM-

Infusioonidispersioon.

Läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Yescarta on näidustatud difuusse B-suurrakkklümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) ja kõrgmaliigse B-rakkklümfoomi (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast retsidiivi 12 kuu jooksul alates esimese rea kemoimmunoteraapia lõppu või refrakteerumist.

Yescarta on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) DLBCL-i ja primaarse mediastinaalse B-suurrakklümfoomi (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset raviliini.

Yescarta on näidustatud r/r follikulaarse lümfoomi (FL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kolme või enam süsteemset raviliini.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Yescarta't peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses hematoloogiliste maliigsete haiguste ravis kogenud arst, kes on saanud väljaõppe Yescarta manustamise ja ravi alal. Tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) puhuks peab enne Yescarta infusiooni olema käepärast vähemalt üks annus totsilizumabi ja elustamisvahendid. Ravikeskusel peaks olema juurdepääs täiendavale totsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni teostamist olema saadaval totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Annustamine

Yescarta on ette nähtud üksnes autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest infusiooniannusest, mis sisaldab CAR-positiivsete eluvõimeliste T-rakkude infusioonidispersiooni ühes infusioonikotis. Sihtannus on 2×10^6 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku kehakaalu kg kohta (vahemikus $1 \times 10^6 \dots 2 \times 10^6$ rakku kg kohta), maksimaalselt 2×10^8 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku patsientide puhul, kelle kehakaal on 100 kg või üle selle.

Enne lümfodepletsioonravi alustamist tuleb veenduda Yescarta kättesaadavuses.

Eelnev ravi (lümfotsüüte vähendav keemiaravi)

- Enne Yescarta infusiooni tuleb manustada lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis on 500 mg/m^2 tsüklofosfamiidi intravenoosselt ja 30 mg/m^2 fludarabiini intravenoosselt. Soovitav aeg on 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta infusiooni.

Eelnev ravimirežiim

- Umbes 1 tund enne Yescarta infusiooni alustamist tuleb anda $500 \dots 1000 \text{ mg}$ paratsetamooli suukaudselt ja $12,5 \dots 25 \text{ mg}$ difenhüdramiini (või selle ekvivalenti) intravenoosselt või suukaudselt.
- Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine ei ole soovitatav, sest see võib häirida Yescarta toimet.

Jälgimine

- Pärast infusiooni tuleb patsiente igapäevaselt jälgida vähemalt esimesed 10 päeva võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste kõrvalnähtude ja muude toksilisuste osas. Arstid peavad kaaluma haiglaravi esimese 10 päeva jooksul pärast infusiooni või tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste kõrvaltoimete esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel.
- Infusioonile järgneva 10 päeva jooksul tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisel.
- Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni.

Erirühmad

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooniga patsiendid

Aktiivse HIV-, HBV- ja HCV-infektsiooniga patsientide osas on kliinilised kogemused piiratud.

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Yescarta ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Yescarta manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Yescarta't ei tohi allutada kiirgusele. Kasutada ei tohi leukotsüüte vähendavat filtrit.

Enne manustamist tuleb teha kindlaks, et patsiendi isik vastaks Yescarta infusioonikotil ja kassetil märgitud kordumatule patsienditeabele.

Manustamine

- Kasutada ei tohi leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni olema käepärast totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Yescarta on mõeldud ainult autoloogseks kasutamiseks, kontrollida tuleb, kas patsiendi isik vastab Yescarta kotil olevatele patsiendiandmetele.
- Kui voolik on eeltäidetud, siis tuleb Yescarta koti kogu sisu infundeerida 30 minuti jooksul kas isevoolu teel või peristaltilise pumbaga.

Yescarta ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute ja hävitamise üksikasjalikke juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) või gentamütsiini (võimaliku jääkkoguse) suhtes.

Arvesse tuleb võtta lümfotsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Rakendada tuleb rakupõhiste kõrgtehnoloogiliste ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb toote nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitada 30 aastat pärast ravimi kõlblikkusaja lõppu.

Autoloogne kasutamine

Yescarta on mõeldud üksnes autoloogseks kasutamiseks ning seda ei tohi ühelgi tingimusel manustada teistele patsientidele. Enne infusiooni peab kontrollima, et patsiendi isik vastab Yescarta infusioonikotil ja -kassetil olevatele patsiendiandmetele. Yescarta't ei tohi infundeerida, kui patsiendispetsiifilisel infusioonikotil ja kassetietiketil olev teave ei vasta patsiendi isikuandmetele.

Jälgimine pärast infusiooni

Pärast infusiooni tuleb patsiente igapäevaselt jälgida vähemalt esimesed 10 päeva võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste kõrvalnähtude ja muude toksilisuste osas. Arstid peavad kaaluma haiglaravi esimese 10 päeva jooksul pärast infusiooni või tsütokiinide vabanemise

sündroomi ja/või neuroloogiliste kõrvaltoimete esimeste tunnuste/sümptomite ilmnemisel. Patsiente tuleb 10 päeva jooksul pärast infusiooni jälgida arsti äranägemise järgi.

Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid kvalifitseeritud ravikeskuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni ja pöördusid kohe arsti poole, kui tekivad tsütokiinide vabanemise sündroomi tunnused või sümptomid või neuroloogilised kõrvaltoimed. Lähtuvalt reaktsiooni raskusastmest tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid ja organite funktsiooni.

Ravi edasilükkamise põhjused

Yescarta-raviga seotud riskide tõttu tuleb infusiooni edasi lükata, kui patsiendil on mõni järgmistest seisunditest:

- Lahendamata tõsised kõrvaltoimed (eriti kopsudega seotud reaktsioonid, südame reaktsioonid või hüpotensioon), sh ka varasematest kemoteraapiatest.
- Aktiivne ravimata infektsioon.
- Aktiivne siirik-preneheme-vastu reaktsioon (*graft-versus-host disease*, GVHD).

Seroloogiline testimine

HBV, HCV ja HIV sõeluuring peab toimuma enne rakkude kogumist Yescarta tootmiseks (vt lõik 4.2).

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Yescarta'ga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, organeid, kudesid ega rakke.

Kaasnev haigus

Aktiivse kesknärvisüsteemi häire või ebapiisava neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsiooniga patsientidel tekivad suurema tõenäosusega kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud allpool ja mis nõuavad eritählepanu.

Primaarne kesknärvisüsteemi lümfoom

Puuduvad kogemused Yescarta kasutamise kohta patsientidel, kellel on primaarne kesknärvisüsteemi lümfoom. Seetõttu ei ole Yescarta riski/kasu profiili sellele populatsioonile kindlaks määratud.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Peaaegu kõigil patsientidel esines teatud määral tsütokiinide vabanemise sündroom. Raskekujuline tsütokiinide vabanemise sündroom, sh eluohtlikud ja surmaga lõppevad reaktsioonid, esines Yescarta puhul väga sageli, kusjuures aeg selle ilmnemiseni oli ZUMA-1 ja ZUMA-7 uuringutes 1...12 päeva ja ZUMA-5 uuringus 1...11 päeva (vt lõik 4.8). Tsütokiinide vabanemise sündroomi tuleb ravida arsti äranägemisel, lähtudes patsiendi kliinilisest seisundist ja vastavalt tabelis 1 esitatud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravialgoritmile. Yescarta'ga seotud mõõduka või raske tsütokiinide vabanemise sündroomi korral on manustatud interleukiin-6 (IL-6) retseptori inhibiitoritel põhinevat ravi, näiteks totsilizumabi.

Enne Yescarta infusiooni peab kohapeal olema kättesaadav vähemalt üks totsilizumabi annus patsiendi kohta. Ravikeskusel peab olema juurdepääs täiendavale totsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad ravikeskusel olema saadaval totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Patsiente tuleb vähemalt 10 päeva peale infusiooni kvalifitseeritud raviasutuses igapäevaselt jälgida tsütokiinide vabanemise sündroomi nähtude ja sümptomite osas. 10 päeva peale infusiooni tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele.

Patsiente tuleb juhendada, et nad vähemalt 4 nädala jooksul peale infusiooni jääksid kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse ja pöörduksid kohe arsti poole, kui neil tekivad tsütokiinide vabanemise sündroomi nähud või sümptomid. Yescarta'ga ravitud patsientidel esinevate teatud tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomite leevendamiseks on välja töötatud ravialgoritmid. Need hõlmavad totsilizumabi või totsilizumabi ja kortikosteroidide kasutamist tsütokiinide vabanemise sündroomi mõõdukate, raskete või eluohtlike sümptomite puhul, mis on kokku võetud tabelis 1. 2. või kõrgema astme tsütokiinide vabanemise sündroomiga (nt hüpotensioon, mis ei reageeri vedelikele, või hüpoksia, mis nõuab lisahapniku andmist) patsiente tuleb jälgida pideva südamelemeetria ja pulssoksümeetria abil. Raske tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientidel tuleb kaaluda ehkardiogrammi tegemist südamefunktsiooni hindamiseks. Raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi puhul kaaluda toetavat intensiivravi.

Yescarta't ei tohi manustada patsientidele, kellel on aktiivsed infektsioonid või põletikulised haigused, enne kui need seisundid on paranenud.

Tsütokiinide vabanemise sündroom seostub teadaolevalt lõpporgani düsfunktsiooniga (nt maks, neerud, süda või kopsud). Lisaks võib tsütokiinide vabanemise sündroomi kontekstis tekkida olemasolevate organipatoloogiate ägenemine. Meditsiiniliselt olulise südame düsfunktsiooniga patsiente tuleb ravida kriitilise ravi standardeid järgides, tehes näiteks ehkardiograafia.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi diagnoos nõuab teiste süsteemsete põletikureaktsioonide, sh infektsioonide välistamist. Febriilse neutroopenia korral tuleb kaaluda infektsiooni võimalust ja ravida kliinilise näidustuse kohaselt laia spektriga antibiootikumide, vedelike ja muude toetavate ravivõtetega.

Raske või ravile mittealluva tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientide puhul tuleb kaaluda hindamist hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi / makrofaagide aktiveerumise sündroomi (*haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS) suhtes.

Totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamise järgselt jätkub Yescarta levik ja see püsib. Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistid ei ole Yescarta'ga seonduva tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks soovitatavad.

Tabel 1. Tsütokiinide vabanemise sündroomi astmed ja ravijuhis

Tsütokiinide vabanemise sündroomi aste^a	Totsilizumaab	Kortikosteroidid
1. aste Sümptomid nõuavad vaid sümptomaatilist ravi (nt palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, müalgia, halb enesetunne).	Kui ei parane 24 tunniga, ravida nagu 2. astet	N/A
2. aste Sümptomid nõuavad mõõdukat sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve alla 40% FiO ₂ või hüpotensioon, mis reageerib vedelikele või ühe vasopressori madalale annusele, või 2. astme organtoksilisus ^b .	Manustada totsilizumabi ^c 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni vältel (mitte üle 800 mg/kg). Korrata totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel, vastavalt vajadusele, kui ei reageeri intravenoossetele vedelikele või lisahapniku annuse suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24-tunnise perioodi vältel, kokku maksimaalselt 4 annust, kui puuduvad tsütokiinide vabanemise sündroomi kliinilise paranemise nähud ja sümptomid või ravivastuse puudumisel totsilizumabi teisele või järgnevatele annustele, kaaluge tsütokiinide vabanemise sündroomi korral teisi ravimeetodeid.	Ravida vastavalt 3. astmele, kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabravi alustamisest ei ole seisund paranenud.
3. aste Sümptomid nõuavad agressiivset sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve üle või võrdub 40% FiO ₂ või hüpotensioon, mis nõuab suurt annust või mitut vasopressorit, või 3. astme organtoksilisus või 4. astme transamiiniit.	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või võrdsel määral deksametasooni (nt 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel). Jätkata kortikosteroidide kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust. Kui ei parane, siis ravige vastavalt 4. astmele (vt allpool).
4. aste Eluohtlikud sümptomid. Nõuab hingamistuge või pidevat venoenoosset hemodialüüsi või 4. astme organtoksilisus (v.a transamiiniit).	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas 3 päeva jooksul; kui seisund paraneb, siis jätkata ülalkirjeldatud viisil. Kui seisund ei parane või tekib ägenemine, kaaluda muid immunosuppressante.

N/A = ei ole saadaval / ei kohaldu

a. Lee et al. 2014.

b. Neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi vt tabelist 2.

c. Üksikasju vt totsilizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Yescarta'ga ravitud patsientidel on väga sageli täheldatud raskeid neuroloogilisi kõrvaltoimeid ehk immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), mis võib olla eluohtlik või surmaga lõppeda (vt lõik 4.8). Suurema riskiga võivad olla patsiendid, kellel on varem esinenud kesknärvisüsteemi häireid, nt krambihooge või tserebrovaskulaarset isheemiat. Yescarta'ga ravitud patsientidel on teatatud surmaga lõppenud ja rasketest ajuturse juhtumitest. Patsiente tuleb jälgida neuroloogiliste kõrvaltoimete (vt tabel 2) nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb infusioonile järgneva 10 päeva jooksul vähemalt kord päevas kvalifitseeritud kliinilises asutuses jälgida neuroloogilise toksilisuse / ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Pärast esimest infusioonile järgnevat 10 päeva tuleb patsienti jälgida arsti äranägemisel.

Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni, ja pöörduksid kohe arsti poole, kui tekivad neuroloogilise toksilisuse / ICANS-i nähud või sümptomid. Lähtuvalt reaktsiooni raskusastmest tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid ja organite funktsiooni.

Patsiente, kellel tekib 2. või kõrgema astme neuroloogiline toksilisus / ICANS, tuleb jälgida pideva südame telemeetria ja pulssoksümeetria abil. Raskete või eluohtlike neuroloogilise toksilisuse korral tuleb anda toetavat intensiivravi. 2. või kõrgema astme kõrvaltoimete korral tuleb krambihogude profülaktikaks kliinilise näidustuse korral kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid. Yescarta'ga ravitud patsientidel esinevate neuroloogiliste kõrvaltoimete leevendamiseks on välja töötatud ravialgoritmid. Need hõlmavad totsilizumabi (kaasuva tsütokiinide vabanemise sündroomi korral) ja/või kortikosteroidide kasutamist mõõdukate, raskete või eluohtlike neuroloogiliste kõrvaltoimete puhul, mis on kokku võetud tabelis 2.

Tabel 2. Neuroloogiliste kõrvaltoimete / ICANS-i astmed ja ravijuhised

Hinnanguline aste	Kaasuv tsütokiinide vabanemise sündroom	Kaasuva tsütokiinide vabanemise sündroomita
2. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks vastavalt tabelile 1. Kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabravi alustamisest ei ole seisund paranenud, manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel, kui teisi kortikosteroide juba ei võeta. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.	Manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.
	Krambihogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	
3. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks vastavalt tabelile 1. Lisaks manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt koos totsilizumabi esimese annusega ning korrata annust iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.	Manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.
	Krambihogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	
4. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks vastavalt tabelile 1. Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas koos totsilizumabi esimese annusega ning jätkata metüülprednisolooni manustamist 1000 mg intravenoosselt ööpäevas veel 2 ööpäeva; paranemise korral jätkata ülalloodud kirjelduse järgi. Kui ei parane, kaaluge 1000 mg metüülprednisolooni manustamist intravenoosselt 3 korda ööpäevas või alternatiivset ravi. ^a	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas 3 päeva jooksul; kui seisund paraneb, siis jätkata ülalkirjeldatud viisil. Kui ei parane, kaaluge 1000 mg metüülprednisolooni manustamist intravenoosselt 3 korda ööpäevas või alternatiivset ravi. ^a
	Krambihogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	

a. Alternatiivne ravi hõlmab muu hulgas järgmisi ravimeid: anakinra, siltuksimab, ruksolitiniib, tsüklofosfamiid, IVIG ja ATB.

Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

Yescarta'ga koos on väga sageli täheldatud raskete infektsioonide esinemist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb Yescarta infusiooni eel, ajal ja järel jälgida infektsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning vastavalt ravida. Profülaktilisi antimikroobseid ravimeid tuleb manustada vastavalt asutuses kehtivatele tavajuhistele.

Pärast Yescarta infusiooni on patsientidel täheldatud febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8), mis võib kaasneda tsütokiinide vabanemise sündroomiga. Febrilse neutropeenia korral tuleb kaaluda infektsiooni võimalust ning ravida meditsiinilise näidustuse järgi laiaspektriliste antibiootikumide, vedelike ja muu toetava raviga.

HBV reaktivatsioon

B-rakkude vastu suunatud ravimeid saavatel patsientidel võib tekkida HBV reaktivatsioon, mis teatud juhtudel võib lõppeda fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surmaga. Enne rakkude kogumist Yescarta tootmiseks tuleb skriinida HBV, HCV ja HIV suhtes.

Pikaajalised tsütopeeniad

Pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Yescarta infusiooni võib tsütopeenia patsientidel püsida mitu nädalat. Pärast Yescarta infusiooni tekkisid väga sageli 3. või kõrgema astme pikaajalised tsütopeeniad, sh trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia. Pärast ravi Yescartaga tuleb jälgida vererakkude arve.

Hüpopogammaglobulineemia

Yescarta-ravi saavatel patsientidel võib tekkida B-rakkude aplaasia, mis viib hüpopogammaglobulineemiani. Yescarta'ga ravitud patsientidel on väga sageli täheldatud hüpopogammaglobulineemiat. Pärast Yescarta-ravi tuleb jälgida immunoglobuliinide taset ning rakendada ennetusmeetmeid infektsioonide vältimiseks, antibiootikumprofülaktikat ja immunoglobuliinide asendusravi.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Yescarta infusiooniga seoses võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksis, võivad olla tingitud Yescarta's sisalduvast DMSO-st või gentamütsiini jääkidest.

Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Yescarta'ga ravitavatel patsientidel võivad tekkida sekundaarsed pahaloomulised kasvaja. Patsiente tuleb elukestvalt jälgida sekundaarsete pahaloomuliste kasvaja suhtes. Sekundaarse pahaloomulise kasvaja tekkimisel tuleb võtta ühendust ettevõttega, et saada juhiseid, kuidas patsiendilt testimiseks proove koguda.

Tuumori lüüsi sündroom (*Tumour lysis syndrome, TLS*)

Aeg-ajalt on täheldatud TLS-i, mis võib olla raske. TLS-i riski vähendamiseks peavad patsiendid, kellel on tõusnud kusihappesisaldus või suur kasvajakoomus, saama enne Yescarta infusiooni allopurinooli või mõnd muud profülaktilist vahendit. Jälgida tuleb TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning juhtumeid ravida tavapäraste ravisuuniste kohaselt.

CD19-negatiivne haigus

Yescarta kasutamise kogemused patsientidel, kes on saanud varasemat CD19-le suunatud ravi, on piiratud. Yescarta ei ole soovitatav, kui patsiendil on taastekinud CD19-negatiivne haigus pärast eelnevat CD19-vastast ravi.

Yescartaga ravi saanud CD19-negatiivsete patsientide kohta on andmed piiratud ja on võimalik, et CD19-negatiivsed patsiendid võivad CD19-positiivsete patsientidega võrreldes saada vähem kasu. Immunohistokeemiliselt võivad CD19-negatiivsed patsiendid siiski CD19 ekspresseerida ja on näidatud, et nad saavad ravist Yescartaga kasu. CD19-negatiivsete patsientide ravimisel Yescartaga tuleb kaaluda ravi võimalikke riske ja kasu.

Pikaajaline järelkontroll

Patsientidelt eeldatakse registreerumist registriuuringusse ning neid jälgitakse registris, et Yescarta pikaajalist ohutust ja efektiivsust paremini tundma õppida.

Abiained (naatrium)

See ravimpreparaat sisaldab umbes 300 mg naatriumi infusioonikoti kohta, mis on võrdne 15% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalse ööpäevase kogusega täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Yescarta'ga ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud.

Elusvaktsiinid

Viraalsete elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust Yescarta-ravi ajal või järel ei ole uuritud. Vaktsineerimine viraalsete elusvaktsiinidega ei ole ettevaatuse mõttes soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfodepletsiooni põhjustava kemoterapia algust, Yescarta-ravi ajal ning kuni Yescarta-ravile järgneva immuunsüsteemi taastumiseni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljastumisvõimelised naised / Kontratseptsioon

Enne Yescarta-ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelistel naistel välistada rasedus.

Teavet tõhusate rasestumisvastaste vahendite vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel leiate lümfotsüüte vähendava keemiaravi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kokkupuute kohta on andmeid ebapiisavalt soovitude andmiseks rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse osas peale ravi Yescarta'ga.

Rasedus

Yescarta kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Yescarta'ga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse loomkatseid hindamaks, kas see võib rasedale naisele manustamise korral põhjustada lootekahjustusi (vt lõik 5.3).

Ei ole teada, kas Yescarta võib üle kanduda lootele. Toimemehhanismist lähtuvalt on tõenäoline, et kui üle kantud rakud läbivad platsenta, võivad nad põhjustada lootetoksilisust, sh B-rakulist lümfotsütopeeniat. Seepärast ei ole Yescarta soovitatav rasedatele naistele ega viljastumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid naisi tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. Rasestumist pärast Yescarta-ravi tuleb arutada raviarstiga.

Kaaluda tuleb Yescarta-ravi saanud emade vastusündinutel immunoglobuliinide ja B-rakkude sisalduse määramist.

Imetamine

Ei ole teada, kas Yescarta eritub rinnapiima või võib üle kanduda imikule. Imetavaid naisi tuleb teavitada võimalikust riskist lapsele.

Fertiilsus

Yescarta toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole loomkatsetega hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Yescarta mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Neuroloogiliste toimete, sh vaimse seisundi muutuste ja krambihooegade võimaluse tõttu peavad patsiendid hoiduma auto juhtimisest ja raskete masinate või potentsiaalselt ohtlike seadmete käsitsemisest vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni neuroloogiliste kõrvaltoimete kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Käesolevas lõigus kirjeldatud ohutusandmed pärinevad kokku 397 täiskasvanud patsiendilt, keda raviti Yescartaga kolmes mitmekeskuselises keskses kliinilises uuringus (ZUMA-1, ZUMA-5 ja ZUMA-7), ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõrvaltoimeteks loeti tähtsamate kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse käigus ilmnunud kõrvalnähud, mis loeti meditsiinilise hinnangu alusel mõistlikul määral seotuks aksikabtagentsiloleutseeliga.

Retsidiveerunud või refraktaarne DLBCL, PMBCL ja DLBCL, mis tulenevad follikulaarsest lümfoomist pärast kaht või enamat süsteemset ravirida

ZUMA-1 ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Yescartaga ZUMA-1, I/II faasi uuringus, kus 108 patsienti said CAR-positiivseid T-rakke kehakaalul põhinevas soovitatud annuses. Kirjeldatud andmed on saadud 54 kuu pikkusest järelkontrolli analüüsist, milles järelkontrolli tegelik mediaanne kestus oli 23,5 kuud (vahemik 0,3...68,2 kuud).

Kõige olulisemad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (93%), entsefalopaatia (60%) ja infektsioonid (40%).

Rasked kõrvaltoimed esinesid 51% patsientidest. Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad rasked kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (22%), määramata patogeeni infektsioonid (15%), bakteriaalsed infektsioonid (6%), viirusinfektsioonid (6%), febriline neutropeenia (5%) ja palavik (5%).

Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad 3. või kõrgema astme mittehmatoloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (31%), määramata patogeeni infektsioon (19%), tsütokiinide vabanemise sündroom (11%), bakteriaalne infektsioon (9%), deliirium (6%), hüpertensioon (6%), hüpotensioon (6%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (6%) ja viirusinfektsioon (6%). Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema astme hematoloogilised kõrvaltoimed olid lümfopeenia (99%), leukopeenia (96%), neutropeenia (94%), aneemia (65%) ja trombotsütopeenia (56%).

DLBCL ja HGBL, mis retsidiveeruvad 12 kuu jooksul alates esimese rea kemoimmunoteraapia lõppu või refraktsiooni

ZUMA-7 ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Yescartaga III faasi uuringus, kus 170 patsienti said kehakaalul põhineva soovitatava annuse CAR-positiivseid T-rakke. Kirjeldatud andmed pärinevad analüüsist, kus järelkontrolli mediaanne tegelik kestus oli 23,2 kuud (vahemik: 1,5...41,3 kuud).

Kõige tähtsamad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (92%), entsefalopaatia (49%) ja infektsioonid (45%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 54%-l patsientidest. Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (17%), entsefalopaatia (16%), määramata patogeeni infektsioonid (8%), palavik (6%) ning viirusinfektsioon (5%).

Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad 3. või kõrgema astme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (19%), määramata patogeeni infektsioonid (8%), tsütokiinide vabanemise sündroom (6%) ja bakteriaalne infektsioon (5%). Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema astme hematoloogilised kõrvaltoimed olid lümfopenia (99%), leukopeenia (95%), neutropeenia (94%), aneemia (41%) ja trombotsütopeenia (26%).

Follikulaarne lümfoom pärast kolme või enamat süsteemset ravirida

ZUMA-5 ohutusandmed kajastavad Yescarta kasutamist II faasi uuringus, milles 119 retsidiiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsienti said kehakaalul põhineva soovitatud annuse CAR-positiivseid T-rakke. Kirjeldatud andmed pärinevad 24 kuu järelkontrolli analüüsist, kus järelkontrolli mediaanne tegelik kestus oli 25,9 kuud (vahemik: 0,3 kuni 44,3 kuud).

Kõige olulisemad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (77%), infektsioonid (59%) ja entsefalopaatia (47%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 45%-l patsientidest. Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) tõsised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (16%), täpsustamata patogeensed infektsioonid (12%), tsütokiinide vabanemise sündroom (12%) ja bakteriaalsed infektsioonid (5%).

Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) 3. või kõrgema astme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (14%), täpsustamata patogeensed infektsioonid (11%), tsütokiinide vabanemise sündroom (6%) ja bakteriaalne infektsioon (5%). Kõige sagedamad 3. või kõrgema astme hematoloogilised kõrvaltoimed olid lümfopenia (99%), leukopeenia (94%), neutropeenia (92%), trombotsütopeenia (34%) ja aneemia (33%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Käesolevas lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati patsientidel, keda raviti Yescartaga uuringutes ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) ja ZUMA-7 (n = 170), ning turustamisjärgsete teatiste põhjal. Kliinilistes uuringutes esinenud ja turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Yescarta'ga täheldatud ravimi kõrvaltoimed*

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
	Väga sage	Määramata patogeeni infektsioonid Viirusinfektsioon Bakteriaalsed infektsioon
	Sage	Seeninfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Väga sage	Febriilne neutropeenia [#] Neutropeenia [#] Lümfopenia [#] Leukopeenia [#] Aneemia [#] Trombotsütopeenia [#]
	Sage	Koagulopaatia ^a

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired		
	Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom Immunoglobuliini sisalduse vähenemine ^b
	Sage	Ülitundlikkus
	Aeg-ajalt	Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos ^{**}
Ainevahetus- ja toitumishäired		
	Väga sage	Hüponatreemia [#] Hüpfosfateemia [#] Hüperurikeemia ^{####} Hüperglükeemia [#] Vähenenud söögiisu ^c
	Sage	Hüpokaleemia [#] Hüpokaltseemia [#] Hüpoalbumineemia [#] Dehüdratsioon ^d Kehakaalu langus
Psühhiaatrilised häired		
	Väga sage	Deliirium ^e Unetus
	Sage	Ärevus Afektiivne häire ^f
Närvisüsteemi häired		
	Väga sage	Entsefalopaatia ^g Treemor ^h Peavalu ⁱ Pearinglus ^j
	Sage	Ataksia ^k Krambihood, sh epileptiline seisund Hemiparees Näo paralüüs ^l Perifeerne neuropaatia ^m Müokloonus
	Aeg-ajalt	Kvadripleegia Seljaaju turse Müeliit Düskalkuulia
Südame häired		
	Väga sage	Tahhükardia ⁿ Arütmia ^o
	Sage	Südame seiskumine Südamepuudulikkus ^p
Vaskulaarsed häired		
	Väga sage	Hüpotensioon ^q Hüpertensioon
	Sage	Tromboos ^r
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	Väga sage	Köha ^s
	Sage	Hingamispuudulikkus ^t Hüpköha ^u Pleuraefusioon Kopsuödeem Düspnoe ^v Ninapöletik ^w
Seedetrakti häired		
	Väga sage	Oksendamine Kõhulahtisus ^x Kõhukinnisus Kõhuvalu ^y Iiveldus
	Sage	Düsfaagia ^{####} Suukuivus ^z

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Maksa ja sapiteede häired		
	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ^{aa}
	Sage	Hüperbilirubineemia ^{bb}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
	Väga sage	Lööve ^{cc}
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
	Väga sage	Motoorne düsfunktsioon ^{dd} Lihaste ja luustiku valu ^{ee}
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		
	Sage	Neerukahjustus ^{ff}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Väga sage	Palavik ^{gg} Tursed ^{hh} Väsimus ⁱⁱ Külmavärinad
	Sage	Valu
	Aeg-ajalt	Mitme organi düsfunktsiooni sündroom
Silma kahjustused		
	Sage	Nägemiskahjustus ⁱⁱ

* Ravimi kõrvaltoimed tuvastati uuringutes ZUMA-1, ZUMA-5, ZUMA-7 ja turuletulekujärgse kogemuse käigus 397 Yescartaga ravitud täiskasvanud patsiendi koondandmete põhjal.

** Hemofagotsüütilisest lümfohistiotsütoosist on teatatud seoses tsütokiinide vabanemise sündroomiga.

*** Hüperurikeemiat tuvastati 227 Yescartaga ravitud täiskasvanud patsiendi kogutud analüüsides uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-5.

**** Düsfaagiast on teatatud neuroloogilise toksilisuse ja entsefalopaatiaga seoses.

Sagedus põhineb 3. või kõrgema astme laboratoorsel näitajal.

- Koagulopaatia hõlmab koagulopaatiat, vere fibrinogeenisisalduse vähenemist, dissemineerunud intravaskulaarset koagulatsiooni, hüpofibrinogeneemiat, suurenenud rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu, protrombiinisalduse langust, protrombiiniaja pikenemist
- Immunoglobuliinisalduse vähenemine hõlmab vere immunoglobuliini G sisalduse vähenemist, hüpogammaglobulineemiat
- Söögiisu vähenemine hõlmab söögiisu vähenemist, hüpofaagiast
- Dehüdratsioon hõlmab dehüdratsiooni, hüpovoleemiat
- Deliirium hõlmab deliiriumi, agiteeritust, meelepeteid, desorientatsiooni, hallutsinatsioone, rahutust
- Afektiiivne häire hõlmab impulsiivset käitumist, muutunud meeleolu, depressiooni, paanikahoogu
- Entsefalopaatia hõlmab entsefalopaatiat, agraafiat, muutunud teadvusseisundit, amneesiat, afaasiat, afooniast, apraksiat, kognitiivseid häireid, segasusseisundit, teadvustaseme langust, tähelepanuhäireid, düsartriast, düsgraafiat, düskineesiat, düspraksiat, hüpersomniat, immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomi, letargiast, leukoentsefalopaatiat, teadvuse kaotust, mäluhäireid, vaimse seisundi häireid, vaimse seisundi muutusi, metaboolset entsefalopaatiat, neurotoksilisust, aeglast kõnet, unisust, kõnehäireid, stuuporit, toksilist entsefalopaatiat
- Treemor hõlmab treemorit, pea titubatsiooni
- Peavalu hõlmab peavalu, ebamugavustunnet peas, pingepeavalu
- Pearinglus hõlmab pearinglust, postulaarselt pearinglust, presünkoopit, sünkoopit, vertiigot
- Ataksia hõlmab ataksiat, tasakaaluhäireid, kõnnakuhäireid
- Näo paralüüs hõlmab näo paralüüsi, näo pareesi
- Perifeerne neuropaatia hõlmab perifeerset neuropaatiat, allodüüniat, kaela radikulopaatiat, hüpersteesiat, hüpoesteesiat, lumbaarset radikulopaatiat, paresteesiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat, perifeerset närviparalüüsi, peroneaalnärvi halvatus
- Tahhükardia hõlmab tahhükardiast, posturaalset ortostaatilise tahhükardia sündroomi, siinustahhükardiast
- Arütmia hõlmab arütmia, kodade virvendusarütmia, kodade laperdust, atrioventrikulaarset blokaadi, bradükardiast, Hisi kimbu parema sääre blokaadi, elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemist, ekstrasüstoleid, südame löögisageduse sagenemist, südame ebakorrapärasest löögisagedusest, siinusbradükardiast, supraventrikulaarseid ekstrasüstoleid, supraventrikulaarset tahhükardiast, ventrikulaarset arütmia, vatsakeste ekstrasüstoleid, ventrikulaarset tahhükardiast
- Südamepuudulikkus hõlmab südamepuudulikkust, ägedat vasaku vatsakese puudulikkust, vähenenud väljutusfraktsiooni, stressiga seotud kardiomiopaatia
- Hüpotensioon hõlmab hüpotensiooni, kapillaaride lekke sündroomi, diastoolset hüpotensiooni, hüpoperfusiooni, ortostaatilist hüpotensiooni
- Tromboos hõlmab tromboosi, kaenlaveeni tromboosi, õlavarre-peaveeni tromboosi, süvaveenitromboosi, seadme oklusiooni, emboolia, kägiveeni tromboosi, perifeerset emboolia, perifeerset isheemia, kopsuemboolia, põrnaveeni tromboosi, tromboosi seadmes
- Kõha hõlmab kõha, produktiivset kõha, ülemiste hingamisteede kõha sündroomi
- Hingamispuudulikkus hõlmab hingamispuudulikkust, ägedat hingamispuudulikkust

- u. Hüpoksia hõlmab hüpoksiat, hapniku saturatsiooni vähenemist
- v. Düspnoe hõlmab hingeldust, hingeldust pingutusel
- w. Ninapõletik hõlmab allergilist riniiti, rinorröad
- x. Kõhulahtisus hõlmab kõhulahtisust, koliiti, enteriiti
- y. Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ebamugavustunnet kõhus, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhu hellust, düspepsiat, ebamugavustunnet ülakõhus
- z. Suukuivus hõlmab suukuivust, huulte kuivust
- aa. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine hõlmab transaminaaside aktiivsuse suurenemist,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, hüpertransaminaseemiat
- bb. Hüperbilirubineemia tugevnemine hõlmab hüperbilirubineemiat, vere bilirubiinisalduse suurenemist
- cc. Lööve hõlmab löövet, manustamiskoha löövet, dermatiiti, allergilist dermatiiti, bullooset dermatiiti, erüteemi, kihelust, erütematooset löövet, makulaarset löövet, makulopapulooset löövet, kihelevat löövet, pustulooset löövet, urtikaariat
- dd. Motoorne funktsioonihäire hõlmab mootorset funktsioonihäiret, lihaste tahtmatuid kokkutõmbeid, lihaste jäikust, lihasspasme, lihaste spastilisust, lihaspinget, lihaste tõmbulisi, lihasnõrkust
- ee. Lihaste ja luustiku valu hõlmab lihaste ja luustiku valu, artralgiat, artriiti, seljavalu, luuvalu, küljevalu, kubemevalu, lihaste ja luustiku valu rinnus, müalgiat, kaelavalu, osteoartriiti, valu jäsemetes
- ff. Neerukahjustus hõlmab ägedat neerukahjustust, suurenenud kreatiniinisaldust veres, neerupuudulikkust
- gg. Palavik hõlmab hüpertermiat, püreksiat
- hh. Turse hõlmab turset, näo turset, üldist turset, lokaliseerunud turset, suguelundite turset, perifeerset turset, perifeerset paistetust, paistetust
- ii. Väsimus hõlmab väsimust, asteeniat, aktiivsuse vähenemist, halba enesetunnet
- jj. Nägemiskahjustus hõlmab nägemiskahjustust, hemianopsiat, hägusat nägemist, nägemisteravuse halvenemist

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Tsütokiinide vabanemise sündroom esines uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-7 92%-l patsientidest. Kaheksal protsendil (8%) patsientidest esines 3. või kõrgema astme (raske, eluohtlik ja surmaga lõppev) tsütokiinide vabanemise sündroom. Mediaanne aeg kuni ilmnemiseni oli 3 päeva (vahemikus 1...12 päeva) ning mediaankestus 7 päeva (vahemik: 2...58 päeva). Üheksakümmend üheksaprotsenti (99%) patsientidest paranes tsütokiinide vabanemise sündroomist. Uuringus ZUMA-7 ei teatatud standardravi saanud patsientidel tsütokiinide vabanemise sündroomist.

Uuringus ZUMA-5 esines tsütokiinide vabanemise sündroom 77%-l patsientidest. Kuuel protsendil (6%) esines 3. või kõrgema astme (raske, eluohtlik ja surmaga lõppev) tsütokiinide vabanemise sündroom. Mediaanne aeg kuni ilmnemiseni oli 4 päeva (vahemik: 1...11 päeva) ja mediaankestus oli 6 päeva (vahemik: 1...27 päeva). Üheksakümmend üheksa protsenti (99%) patsientidest paranes tsütokiinide vabanemise sündroomist

Kõige sagedamad tsütokiinide vabanemise sündroomiga seostatavad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid püreksia (89%), hüpotensioon (50%), tahhükardia (47%), külmavärinad (30%) ja hüpoksia (24%). Rasked kõrvaltoimed, mida võib tsütokiinide vabanemise sündroomiga seostada, olid püreksia (12%), hüpotensioon (5%), hüpoksia (3%), arütmia (3%), südamepuudulikkus (2%), väsimus (2%), peavalu (2%), tahhükardia (2%), südameseiskus (1%), düspnoe (1%) ja tahhüpnöe (1%). Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Uuringutes ZUMA-1 ja ja ZUMA-7 esinesid neuroloogilised kõrvaltoimed 63%-l patsientidest. Kahekümne viiel protsendil (25%) esinesid 3. või kõrgema astme (raske või eluohtlik) kõrvaltoimed. Neuroloogiline toksilisus tekkis esimese 7 infusioonipäeva jooksul 75%-l. Mediaanne aeg ilmnemiseni oli 6 päeva (vahemik 1...133 päeva). Mediaankestus oli 10 päeva, aga pärast infusiooni taandus see 3 nädala jooksul 66%-l patsientidest.

Uuringus ZUMA-5 esinesid neuroloogilised kõrvaltoimed 57%-l patsientidest. Kuuteistkümmel protsendil (16%) patsientidest esinesid 3. või kõrgema astme (raske või eluohtlik) kõrvaltoimed. Neuroloogiline toksilisus tekkis esimese 7 infusioonipäeva jooksul 65%-l patsientidest. Mediaanne aeg haigestumiseni oli 7 päeva (vahemikus 1...177 päeva). Mediaanne aeg ilmnemiseni oli 14 päeva, aga pärast infusiooni taandus see 3 nädala jooksul 60%-l patsientidest.

Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) neuroloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (51%), treemor (28%) ja deliirium (14%). Patsientidel on teatatud rasketest neuroloogilistest kõrvaltoimetest, sh entsefalopaatia (18%), treemorist (2%), deliiriumist (2%), hemipareesist (1%) ja krampidest (1%). Uuringus ZUMA-7 teatati vastavalt 49%-l ja 25%-l Yescartaga ravitud patsientidest entsefalopaatia ja treemorist, ent sama täheldati vaid 8%-l ja 1%-l standardravi saanud patsientidest.

Muid neuroloogilisi kõrvaltoimeid on kliinilistes uuringutes harvemini esinenud ning need olid muu hulgas düsfaagia (3%), müeliit (0,2%) ja kvadripleegia (0,2%).

Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Febriilne neutropeenia ja infektsioonid

Febriilset neutropeeniat täheldati pärast Yescarta infusiooni 10%-l patsientidest. Infektsioonid esinesid 48%-l patsientidest. 3. või kõrgema astme (rasked, eluohtlikud või surmaga lõppenud) infektsioonid esinesid 19%-l patsientidest. 3. või kõrgema astme määramata patogeeni, bakteriaalsed ja viraalsed infektsioonid esinesid vastavalt 12%-l, 6%-l ja 5%-l patsientidest. Kõige sagedamini esinesid määramata patogeeni infektsioonid hingamisteedes. Uuringus ZUMA-7 teatati vastavalt 2%-l ja 16%-l Yescartaga ravitud patsientidest febriilsest neutropeeniast ja viirusinfektsioonist, sama täheldati 27%-l ja 5%-l standardravi saanud patsientidest. Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Pikaajalised tsütopeeniad

3. või kõrgema astme neutropeenia (sh febriilne neutropeenia), aneemia ja trombotsütopeenia esinesid vastavalt 68%-l, 31%-l ja 23%-l patsientidest. Pikaajaline (30. päevani kestav või 30. päeval või hiljem algav) 3. või kõrgema astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia esinesid vastavalt 26%-l, 12%-l ja 6%-l patsientidest. Uuringus ZUMA-1 esinesid 24. kuu järelkontrolli analüüsi ajal 3. või kõrgema astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia pärast 93. päeva vastavalt 11%-l, 7%-l ja 3%-l patsientidest. Uuringus ZUMA-7 teatati vastavalt 94%-l ja 26%-l Yescartaga ravitud patsientidest 3. või kõrgema astme neutropeeniast ja trombotsütopeeniast, sama täheldati 51%-l ja 63%-l standardravi saanud patsientidest. Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Hüpopogammaglobulineemia

Hüpopogammaglobulineemiat tuvastati 15% patsientidel, keda raviti Yescarta'ga. Kumulatiivselt said 36 patsienti 108-st (33%) uuringus ZUMA-1 54. kuu analüüsi ajal intravenoosset immunoglobuliinravi, 28 (16%) 170 patsiendist uuringus ZUMA-7 said intravenoosset immunoglobuliinravi 23,2. kuu analüüsi ajal ja 33 patsienti 119-st (28%) uuringus ZUMA-5 24. kuu järelkontrolli analüüsi ajal intravenoosset immunoglobuliinravi. Uuringus ZUMA-7 teatati 11%-l Yescartaga ravitud patsientidest immunoglobuliinide vähenemisest, sama täheldati 1%-l standardravi saanud patsientidest. Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Immunogeensus

Yescarta immunogeensusust on hinnatud immunoensüümmeetodil (ELISA), et tuvastada FMC63, algse anti-CD19 CAR antikeha vastaseid seonduvaid antikehasid. Üksteist patsienti 278-st andsid uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-7 enne ravi Yescartaga positiivse FMC63-vastaste antikehade proovi ning uuringus ZUMA-7 andis üks (1%) enne ravi negatiivse testitulemuse saanud patsient ravi järel ELISA-sõeluuringul positiivse tulemuse. Kinnitava rakupõhise analüüsi tulemused, kus kasutati CAR-i korralikult volditud ja ekspresseeritud ekstratsellulaarset osa (ScFv, liigend ja linker), näitasid, et kõik Yescartaga ravi saanud patsiendid, kes said ELISA-sõeluuringul positiivse tulemuse, olid kõigis testitud ajahetkedes antikeha-negatiivsed. Puuduvad tõendid, nagu oleks Yescarta esmase ekspansiooni ja püsivuse kineetika või Yescarta ohutus või efektiivsus neil patsientidel muutunud. Uuringus ZUMA-5 olid 13patsiendil (11%) 116-st ELISA-sõeluuringul algselt antikehad enne Yescarta'ga ravi alustamist positiivsed ja kahel patsiendil, kelle tulemused olid enne ravi negatiivsed, olid analüüsitulemused pärast ravi positiivsed. Kinnitava rakupõhise analüüsi tulemused näitasid, et kõik Yescarta'ga ravitud patsiendid, kellel oli olnud positiivne tulemus (ELISA-ga analüüsimisel), olid enne ravi, ravi ajal ja pärast seda antikehade suhtes negatiivsed.

Patsientide erirühm

Yescarta manustamisega patsientidele vanuses ≥ 75 aastat on kogemused piiratud. Üldiselt olid ohutus ja tõhusus Yescarta-ravi saanud ≥ 65 aasta vanustel ja < 65 aasta vanustel patsientidel sarnased. Ida Koostöö Onkoloogiagrupi (ECOG) 0 ja 1 ning soo alusel olid patsientide tulemused ühtlased.

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgselt on teatatud selliste kõrvaltoimete, nagu epileptilise seisundi (0,3%), seljaaju turse ja ICANS-i esinemisest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Yescarta üleannustamise nähtude kohta puuduvad andmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX70

Toimemehhanism

Yescarta on laboris valmistatud autoloogsete T-rakkude immunoterapeutiline toode, mis seondub CD19 ekspresseerivate vähirakkude ning normaalsete B-rakkudega. Pärast anti-CD19 CAR T-raku seondumist CD19 ekspresseerivate sihtrakkudega aktiveerivad CD28 ja CD3-dzeeta kostimuleerivad domeenid allasuunas asuvad signaalikaskaadid, mis viivad T-rakkude aktiveerumise, leviku, efektorfunktsioonide omandamise ja põletikuliste tsütokiinide ja kemokiinide sekretsioonini. See juhtumite jada viib SD19 ekspresseerivate sihtrakkude apoptoosi ja nekroosini.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast Yescarta infusiooni hinnati farmakodünaamilisi reaktsioone, mõõtes 4 nädala jooksul tsütokiinide, kemokiinide ja muude veremolekulide mööduvat tõusu. Analüüsi tsütokiinide ja kemokiinide, nt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ ja IL2R α tasemeid. Tõusu tipp hetk tuvastati esimese 14 päeva jooksul alates infusioonist ning tase jõudis tagasi algtasemeni reeglina 28 päeva jooksul.

Tsütokiinisisalduse ja tsütokiinide vabanemise sündroomi või neuroloogiliste juhtumite vaheliste seoste tuvastamiseks tehtud analüüsid näitasid, et mitme immuunmoduleeriva ja põletikku soodustava analüüdi infusioonijärgne sisaldus (tipptase ja AUC 1 kuu järel) korreleerus uuringutes ZUMA-1, ZUMA-7 ja ZUMA-5 3. astme või kõrgemate neuroloogiliste nähtudega ning 3. astme või kõrgema tsütokiinide vabanemise sündroomiga.

Yescarta kasvajavälise sihttoime tõttu võib ravi järgselt eeldada B-rakkude aplaasia perioodi. Ravielsel tasemel hinnatavaid proove andnud 73 patsiendist uuringus ZUMA-1 näitas 40% tuvastatavaid B-rakke; B-rakkude aplaasia, mida ravieelselt täheldati suuremal osal patsientidest, omistati varasematele ravidele. Pärast Yescarta'ga ravi tuvastatavate B-rakkudega patsientide osakaal

vähenes: 20%-l olid tuvastatavad B-rakud 3. kuul ning 22% olid tuvastatavad B-rakud 6. kuul. B-rakkude taastumise algust märgati esmakordselt 9. kuul, kui 56%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud. B-rakkude taastumise trend jätkus ajas, sest 64%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 18. kuul ning 77%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 24. kuul. Ravieelsel tasemel hinnatavaid proove andnud 141 patsiendist uuringus ZUMA-7 57% näitas tuvastatavaid B-rakke. Pärast ravi Yescartaga tuvastatavate B-rakkudega patsientide osakaal vähenes: 38%-l olid tuvastatavad rakud 3. kuul ja 41%-l olid tuvastatavad B-rakud 6. kuul. B-rakkude taastumise algust märgati esimest korda 9. kuul, kui 58%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud. B-rakkude taastumise trend jätkus ajas, sest 64%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 18. kuul ning 84%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 24. kuul. 113-st follikulaarse lümfoomiga patsiendist uuringus ZUMA-5, kelle proovid olid algtasemel hinnatavad, olid tuvastatavad B-rakud 75%-l patsientidest. Pärast ravi Yescarta'ga vähenes tuvastatavate B-rakkudega patsientide osakaal: 40%-l patsientidest oli 3. kuul tuvastatavaid B-rakke. B-rakkude taastumist täheldati aja jooksul, 61%-l patsientidest oli 24. kuul tuvastatavaid B-rakke. Tähtis on märkida, et patsientide järelkontroll pärast progresseerumist ei olnud kohustuslik; seetõttu oli suurem osa hinnatavaid proove andnud patsientidest ravivastusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsidiveerunud või refraktaarne difuusne B-suurrakklümfoom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), primaarne mediastinaalne B-suurrakklümfoom (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) ja DLBCL, mis tuleneb follikulaarsest lümfoomist pärast kaht või enamat süsteemset ravirida (ZUMA-1)

I/II faasi avatud mitmekeskeselises üheharulises uuringus raviti Yescarta'ga kokku 108 patsienti, kellel oli r/r agressiivne B-rakuline NHL. Tõhusus põhines II faasi uuringus 101 patsiendil, sh histoloogiliselt kinnitatud DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) või follikulaarsest lümfoomist tingitud DLBCL (n = 16), lähtuvalt WHO 2008. a klassifikatsioonist. ZUMA-1 uuringus hõlmas DLBCL patsiente, kellel oli teisiti täpsustamata (*not otherwise specified*, NOS) difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL NOS), muud DLBCL-i alamtüübid ja HGBL lähtuvalt WHO 2016. a klassifikatsioonist. Neljakümmet seitset patsienti hinnati MYC, BCL-2 ja BCL-6 seisundi suhtes. Kolmekümnel leiti olevat DLBCL kahekordne ekspressor (nii MYC kui ka BCL-2 valkude üleekspressioon); 5-l leiti olevat HGBL koos MYC, BCL-2 või BCL-6 geeni ümberkorraldusega (kahe- ja kolmekordne), ja 2-l leiti olevat teisiti määratlemata HGBL. 66 patsienti sobisid päritolurakkude klassifikatsiooniks (idutsenter B-rakuline (*germinal center B-cell type*, GCB) või aktiveeritud B-rakulist tüüpi (*activated B-cell type*, ABC) lümfoom). Neist 49 patsiendil oli GCB-tüüp ja 17 patsiendil ABC-tüüp.

Sobivad patsiendid olid 18-aastased või vanemad ning neil oli refraktaarne haigus, kusjuures refraktaarsus määratleti kui progresseeruva või stabiilse haiguse parim ravivastus viimasele raviliinile või haiguse progressioon 12 kuu jooksul pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist (*autologous stem cell transplant*, ASCT). Kemoterapia suhtes refraktaarsed või pärast kaht või mitut süsteemset ravi liini retsidiveerunud patsiendid reeglina hematopoeetiliseks tüvirakkude transplantaatsiooniks ei sobinud. Patsiendid peavad olema eelnevalt saanud vähemalt anti-CD20 antikehateraapiat ja antratsükliini sisaldavat raviskeemi. KNS-i lümfoomiga, varasema allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise (*stem cell transplantation*, SCT) või varasema anti-CD19 CAR või muu geenmuundatud T-raku teraapiatega patsiendid arvati uuringust välja. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli olnud närvisüsteemi häireid (nt krambihood või tserebrovaskulaarne isheemia), südame väljutusmaht alla 50%, ruumiõhu hapnikusaturatsioon alla 92% või autoimmuunhaigus, mis nõudis süsteemset immunosupressiooni. Jälgimisperioodi mediaankestus oli 63,1 kuud (kestab edasi). Patsientide demograafiliste andmete kokkuvõte on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. ZUMA-1 II faasi demograafiliste andmete kokkuvõte (12 kuu analüüs)

Kategooria	Kõik leukafereesitud (ITT) Kohort 1 + 2 (n = 111)	Kõik ravitud (mITT) Kohort 1 + 2 (n = 101)
<i>Vanus (aastates)</i>		
Mediaan (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)

Kategooria	Kõik leukafereesitud (ITT) Kohort 1 + 2 (n = 111)	Kõik ravitud (mITT) Kohort 1 + 2 (n = 101)
≥ 65	23%	24%
Meessoost	69%	67%
<i>Rass</i>		
Valgenahaline	85%	86%
Asiaat	4%	3%
Mustanahaline	4%	4%
<i>ECOG-i staatus</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Varasemate ravide mediaanarv (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Refraktaarse haigusega patsiendid ≥ 2 varasema raviliiniga	77%	76%
Patsiendid, kellel oli retsidiiv 1 aasta jooksul alates ASCT-st	20%	21%
Patsiendid, kelle Rahvusvaheline Prognoosi Indeks on 3/4	46%	46%
III/IV astme haigusega patsiendid	85%	85%

Yescarta't manustati ühe infusioonina sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR T-rakku/kg pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (500 mg/m^2 intravenoosse tsüklofosfamiidi ja 30 mg/m^2 intravenoosse fludarabiini) manustamist 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta't. Ülemineku kemoterapia leukafereesi ja lümfotsüüte vähendava keemiaravi vahel ei olnud lubatud. Kõik patsiendid võeti jälgimiseks haiglasse vähemalt 7 päevaks pärast Yescarta infusiooni.

111 leukafereesi läbinud patsiendist said 101 Yescarta't. Üheksa patsienti ei saanud ravi, peamiselt progresseeruva haiguse või raskete kõrvalnähtude tekkimise tõttu pärast nimekirja kandmist ja enne rakkude manustamist. Üks patsient 111-st ei saanud toodet tootmistõrke tõttu. Mediaanaeg leukafereesist kuni toote tarnimiseni oli 17 päeva (vahemik: 14 kuni 51 päeva) ning mediaanaeg leukafereesist infusioonini oli 24 päeva (vahemik: 16 kuni 73 päeva). Mediaanannus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku kg kohta. ITT määratleti kui kõik patsiendid, kes läbisid leukafereesi, mITT määratleti kui kõik patsiendid, kes said Yescarta't.

Peamine tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR). Sekundaarsed tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja kõrvaltoimete raskusaste. ORR-i otsustati testida esimesel 92 ravitud patsiendil ja see oli oluliselt kõrgem kui eeldatud määr 20% ($P < 0,0001$).

mITT populatsioonis põhinevas primaarses analüüsis (minimaalne järelkontroll 6 kuud) oli sõltumatu ülevaatuskomisjoni poolt määratud ORR 72% ja täielik ravivastuse (*complete response*, CR) määr oli 51%. 12 kuu järelkontrolli analüüsis (tabel 5) oli ORR 72% ja CR määr oli 51%. Mediaanaeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemik: 0,8...6,3 kuud). DOR oli pikem patsientidel, kes saavutasid CR-i, võrreldes patsientidega, kelle parim ravivastus oli osaline (*partial response*, PR,). 52-st CR-i saavutanud patsiendist oli 7 patsiendil stabiilne haigus SD ning 9 patsiendil oli PR esmasel tuumori hindamisel ja nad läksid CR-ile üle alles 6,5. kuul. PMBCL-i ja follikulaarsest lümfoomist transformeerunud DLBCL-i ORR tulemused olid mõlemad 88%. CR määr oli vastavalt 75% ja 56%. ITT populatsiooni 111 patsiendi ORR oli 66% ja CR oli 47%. Muud tulemused olid sarnased mITT populatsioonile.

24 kuu järelkontrolli analüüsis, mis põhines mITT populatsioonis (sõltumatu läbivaatuskomitee tulemused), olid ORR-i ja CR-i tulemused vastavalt 74% ja 54%. Mediaanne aeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemik: 0,8 kuni 12,2 kuud). DOR oli pikem patsientidel, kes saavutasid CR-i, võrrelduna prima PR ravivastusega patsientidega (tabel 5). Viiekümne viiest patsiendist, kes saavutasid CR-i, oli 7 patsiendil SD ja 10 patsiendil PR algsel kasvaja hindamisel, mis teines CR-iks hiljem, 12 kuud pärast Yescarta infusiooni. Ravivastuse mediaanset kestust ja üldist mediaanset elulemust ei ole saavutatud (tabel 5). 36 kuu analüüsis (mediaanne uuringu järelkontrolli periood 39,1 kuud) oli

mediaanne üldine elulemus 25,8 kuud ning elus oli 47 patsienti (47%*). 48 kuu analüüsis (mediaanne uuringu järelkontrolli periood 51,5 kuud) oli mediaanne üldine elulemus 25,8 kuud ja elus oli 43 patsienti (44%*). 60 kuu analüüsis (uuringute mediaanne järelkontrolli periood 63,1 kuud) oli mediaanne üldine elulemus 25,8 kuud, kusjuures 42 patsienti (43%*) olid veel elus.

*Kaplan-Meieri hinnangud 3, 4 ja 5 aasta üldise elulemuse määradele olid vastavalt 47%, 44% ja 43%.

ZUMA-1 I faasis raviti 7 patsienti. Ravivastus oli viiel patsiendil, sh 4 CR-i. 12 kuu järelkontrolli analüüsi ajaks säilitasid 3 patsienti CR-i ka 24 kuud pärast Yescarta infusiooni. 24 kuu järelkontrolli analüüsi ajaks säilitasid need 3 patsienti CR-i 30 kuni 35 kuud pärast Yescarta infusiooni.

Tabel 5. II faasi ZUMA-1 uuringu efektiivsuse tulemuste kokkuvõte

Kategooria	Kõik leukaferesitid (ITT) Kohort 1 + 2 (n = 111)		Kõik ravitud (mITT) Kohort 1 + 2 (n = 101)	
	12 kuu analüüs	24 kuu analüüs	12 kuu analüüs	24 kuu analüüs
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Reaktsiooni kestus ^a , mediaan (vahemik) kuudes	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Reaktsiooni kestus ^a , CR, mediaan (vahemik) kuudes	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
Üldine elulemus, mediaanne (kuudes) [95% CI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6 kuu OS (%) [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)
9 kuu OS (%) [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)
12 kuu OS (%) [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)
24 kuu OS [95% CI]	Ei kohaldu	47,7 (38,2; 56,7)	Ei kohaldu	50,5 (40,4; 59,7)

NE = pole hinnatav (mittesaavutatud)

a Vastuse kestvus oli tsenseeritud nende patsientide korral, kes vastuse ajal said SCT ravi.

Märkus: 12 kuu analüüsi mediaanne järelkontroll oli 15,1 kuud. 24 kuu mediaanne järelkontroll oli 27,1 kuud. Üldine elulemus on seotud ajaga alates leukaferesi kuupäevast (ITT) või Yescarta infusioonist (mITT) kuni surmani mis tahes põhjusel.

SCHOLAR-1

Viidi läbi retrospektiivne patsienditasandi koondanalüüs refraktaarse agressiivse NHL-i tulemustest (n = 636) (Crump *et al.*, 2017), et saada kinnitust eelmääratletud 20% kontroll-ravivastuse tasemele ja ZUMA-1 tulemuste tõlgendamise ajaloolisele kontekstile. Analüüs hõlmas patsiente, kes ei näidanud ravivastust (SD või PD) viimasele raviliinile või kelle haigus retsidiiveerus 12 kuu jooksul pärast ASCT-d. Hinnati ravivastust ja elulemust pärast ravi olemasoleva standardraviga. ORR oli 26% [95% CI (21, 31)] ja CR-i määr 7% [95% CI (3, 15)], OS-i mediaan 6,3 kuud.

DLBCL ja HGBL, mis retsidiiveeruvad 12 kuu jooksul alates esimese rea kemoimmunoteraapia lõppu või refraktsiooni (ZUMA-7)

Yescarta efektiivsust ja ohutust r/r B-suurrakkklümfoomiga (LBCL) täiskasvanud patsientidel näidati III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus (ZUMA-7). Uuringusse kaasatud patsientidel olid peamiselt diagnoositud haiguse alamtüübid DLBCL ja HGBL lähtuvalt WHO 2016. aasta klassifikatsioonist. Kõik patsiendid olid saanud esimese ravireana rituksimabi ja antratsükliinipõhist keemiaravi. Kokku randomiseeriti 359 patsienti saama suhtes 1 : 1 Yescarta üht infusiooni või standardravi (määratletud kui 2...3 tsükli standardset kemoimmunoteraapiat (R-ICE, R-DHAP või R-DHAX, R-ESHAP või R-GDP), millele järgnes suure annusega ravi (HDT) ja autoloogsete tüvirakkude transplantatsioon (ASCT) nendel, kes näitasid ravivastust).

Randomiseerimine stratifitseeriti ravivastuse järgi esimese rea ravile (esmane refraktaarne vs. retsidiiv \leq 6 kuu jooksul alates esimesest ravireast vs. retsidiiv $>$ 6 ja \leq 12 kuu jooksul alates esimesest ravireast) ja teise rea vanuse põhjal kohandatud rahvusvahelise prognostilise indeksi (IPI) (0...1 vs. 2...3) järgi, mida hinnati sõelumise ajal. Uuringusse ei kaasatud varasema HSCT, tuvastatavate

halvaloomuliste liikvorirakkude või aju metastaasidega, ida koostöö onkoloogiagrupi (ECOG) 2 või suurema sooritusstaatusena ning varasema kesknärvisüsteemi lümfoomiga patsiente. Välja arvatid patsiendid, kellel oli aktiivne või tõsine infektsioon, kuid lihtsate kuseteede infektsioonide ja mittetüsistunud bakteriaalse farüüngiidiga patsientidel lubati osaleda, kui nad reageerisid aktiivsele ravile.

Pärast lümfodepleteerivat keemiaravi manustati Yescartat ühe intravenoosse infusioonina sihtannuses 2×10^6 anti-CD19 CAR T-rakku/kg (maksimumannus: 2×10^8 rakku). Lümfodepleteeriv raviskeem koosnes tsüklofosfamiidist 500 mg/m^2 intravenoosselt ja fludarabiinist 30 mg/m^2 intravenoosselt, mida mõlemat manustati 5., 4. ja 3. päeval enne Yescartat. Haigust mittemodifitseeriv üleminekuravi piirnes kortikosteroididega ning seda võis manustada leukaferesi ja lümfodepleteeriva keemiaravi vahel patsientidele, kellel oli sõelumisel suur haiguskoormus.

Uuringu üldpopulatsioonis oli mediaanvanus 59 aastat (vahemik: 21...81 aastat); 66% olid meessoost ja 83% olid valgenahalised. Seitsmekümne neljal protsendil patsientidest oli primaarne refraktaarne LBCL ja 26%-l patsientidest retsidiivid 12 kuu jooksul alates esimese rea ravist. Patsientide teise rea vanuse põhjal kohandatud IPI skoor oli 0...1 (55%) või 2...3 (45%) ja ECOG-i sooritusstaatus 0 (54%) või 1 (46%). Uuringu mediaankestus oli 24,9 kuud.

Yescarta ja standardravi rühmade patsiendid kategoriseeriti kui DLBCL NOS / ilma edasise klassifikatsiooni võimaluseta (vastavalt 126 patsienti ja 120 patsienti); DLBCL tulenes follikulaarsest lümfoomist (vastavalt 19 patsienti ja 27 patsienti); HGBL koos MYC-ga, BCL2 ja/või BCL6 geeni ümberkorraldus (kahe- ja kolmekordne) (vastavalt 31 ja 25 patsienti) või HGBL NOS (1 patsient standardravi rühmas); ülejäänud uuritavad kategoriseeriti kui kinnitamata, puuduv või muu.

Saja kaheksakümnest patsiendist, kes randomiseeriti saama Yescartat, said 178 leukaferesi ja 170 said ravi Yescartaga. Ravitud patsientidest said 60 (33%) ülemineku-kortikosteroidravi. Tootmisvigu ei esinenud. Kaheksa patsienti (4%) ei saanud pärast leukaferesi ravi, peamiselt haiguse progressiooni, tõsiste kõrvaltoimete või surma tõttu. Mediaanaeg leukaferesist kuni toote tarnimiseni oli 13 päeva (vahemik: 10...24 päeva) ning mediaanaeg leukaferesist Yescarta infusioonini oli 26 päeva (vahemik: 16...52 päeva). Mediaanannus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku kg kohta. Kõiki 170 patsienti, kes said Yescartat, jälgiti tervishoiuasutuses vähemalt 7 päeva. Saja seitsmekümne üheksast patsiendist, kes randomiseeriti saama standardravi, said 36% HDT-ASCT-d ja 56% said tsellulaarset immuunravi pärast ravivastuse puudumist või retsidiivi pärast standardravile randomiseerimist.

Esmane tulemusnäitaja oli haigusjuhtudeta elumus (*event-free survival*, EFS), mis määrati pimendatud tsentraalse ülevaatega. Efektiivsustulemuste kokkuvõtte üldpopulatsioonis on toodud tabelis 6 ning joonisel 1 on esitatud EFS-i Kaplani-Meieri kõver. 24-kuuline EFS oli 40,5% [95% CI: 33,2, 47,7] Yescarta rühmas ja 16,3% [95% CI: 11,1, 22,2] standardravi rühmas. Yescarta rühmas oli mediaanne progressioonivaba elumus (*progression free survival*, PFS) 14,7 kuud (95% CI: 5,4, NE) võrrelduna 3,7 kuuga (95% CI: 2,9, 5,3] standardravi rühmas (HR: 0,490 [95% CI: 0,368, 0,652]). Valitud alarühmades täheldati ühtlast efektiivsust, sh ravivastus esimese rea ravile, teise rea vanusega kohandatud IPI skoor, ECOG-i sooritusstaatus, vanus, kahekordse ekspressori lümfoomi staatus ja HGBL-i haiguse alamtüüp. EFS-i esmase analüüsi ajal läbi viidud eelmääratletud vaheanalüüsis ei olnud üldised elumusandmed tähtjaks teada. Kesklabori andmetel näitas Yescarta HGBL-iga patsientide seas standardraviga võrreldes paranemist EFS-i vallas (HR: 0,285 [95% CI: 0,137, 0,594]). ORR oli 81% [95% CI: 62,5%, 92,5%) ja CR-i määr oli Yescartaga ravitud patsientidel 68% (95% CI: 48,6%, 83,3%) võrreldes 42% (95% CI: 23,4%, 63,1%) ja 23%-ga (95% CI: 9,0%, 43,6%) standardravi rühmas.

Tabel 6. ZUMA-7 efektiivsustulemuste kokkuvõtte (esmane analüüs)

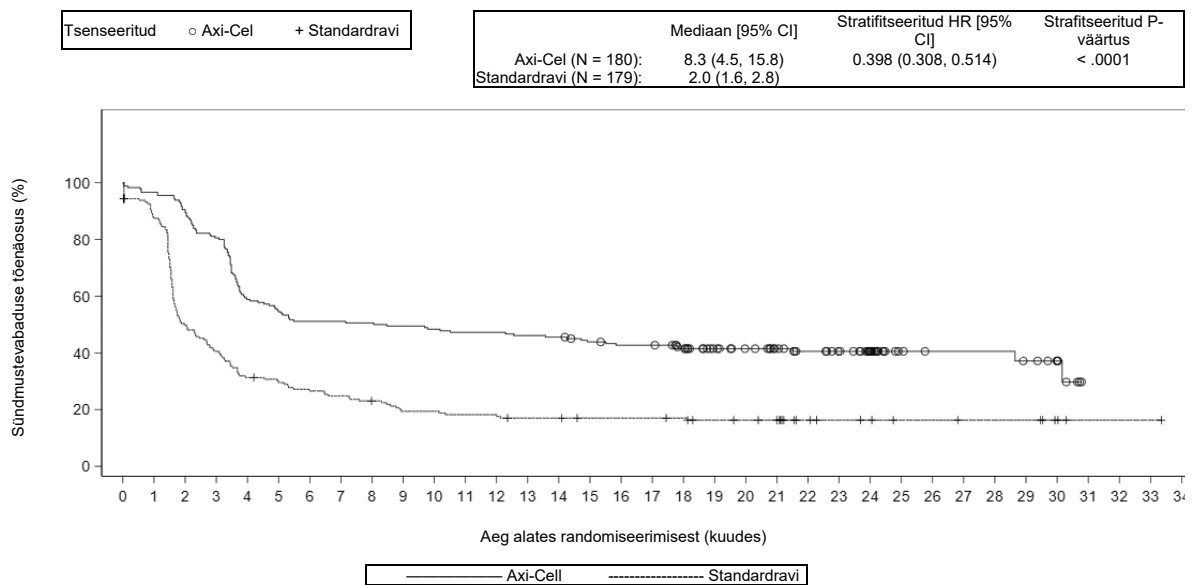
	Yescarta N = 180	Standardravi N = 179
Haigusjuhtudevaba elumus		
Juhtude arv (%)	108 (60)	144 (80)

Mediaan, kuudes [95% CI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratifitseeritud riski määr [95% CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus	< 0,0001	
Objektiivse ravivastuse määr (%) [95% CI]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Sansside suhe [95% CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratifitseeritud CMH testi p-väärtus	< 0,0001	
Täielik ravivastus (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Osaline ravivastus (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

CI, usaldusintervall; NE, pole hinnatav; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplan-Meieri meetod.

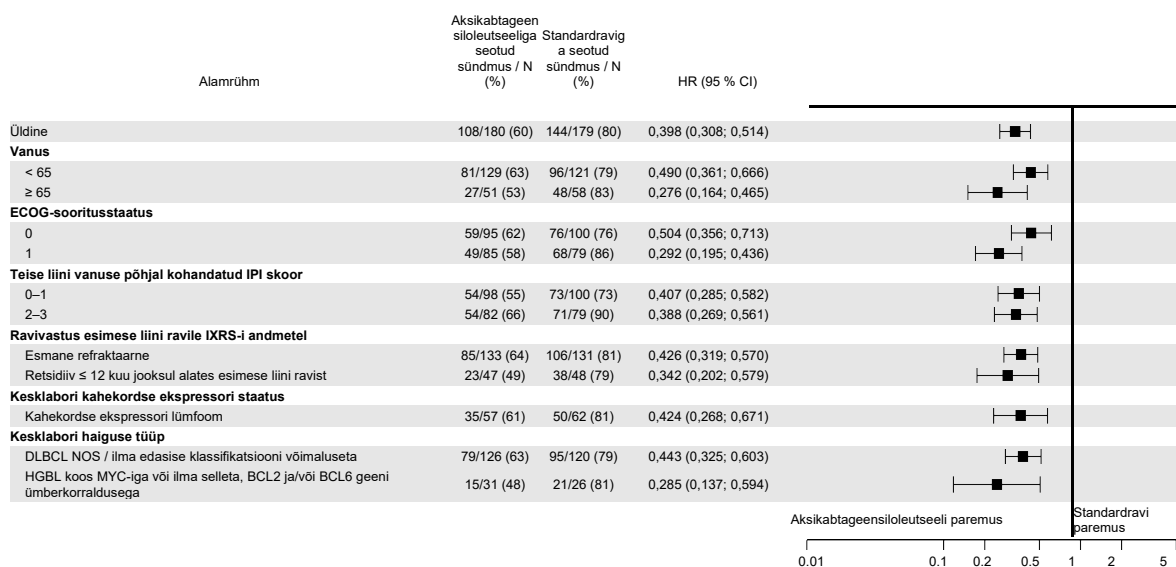
Joonis 1. ZUMA-7 haigusjuhtudevaba elumuse Kaplan-Meieri graafik



Riskipatsiendid

Axi-Cel	180	174	163	145	106	98	92	92	91	89	87	85	85	83	82	77	74	74	67	57	52	46	40	36	26	14	12	12	12	10	6	0			
Standardravi	179	151	86	70	54	50	45	42	38	32	32	30	29	27	27	25	25	25	24	21	20	18	12	10	9	7	7	6	6	6	3	1	1	1	0

Joonis 2. ZUMA-7 valitud alarühmade haigusjuhtudevaba elumuse Kaplan-Meieri graafik



CI, usaldusintervall; IXRS, interaktiivne hääl-/veebivastussüsteem

Haiguse tüüp kinnitati kesklaboris 303 patsiendil 359-st, ülejäänud patsiendid kategoriseeritud kesklaboris kui kinnitamata, puuduv või muu.

Retsidiveerunud või refraktaarne follikulaarne lümfoom pärast kolme või enamat süsteemse ravi rida (ZUMA-5)

Yescarta efektiivsust ja ohutust follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidel hinnati II faasi ühe rühmaga avatud mitmekeskuselises uuringus r/r follikulaarse lümfoomiga patsientidel (põhines 2016. aasta WHO klassifikatsioonil).

Uuringusse sobivad olid ≥ 18 -aastased patsiendid, kellel oli ravile allumatu haigus pärast 2 või enamat eelnevat raviliini. Eelnev ravi pidi sisaldama CD20-vastast monoklonaalset antikeha kombinatsioonis alküüliva ainega (CD20-vastast antikeha ainsa ravimina ei peetud sobivaks ravivalikuks). Patsiente, kellel oli haigus stabiilne (SD) (ilma retsidiivita) > 1 aasta pärast viimase ravi lõpetamist, ei peetud uuringusse sobivateks. Välja jäeti patsiendid, kellel oli kesknärvisüsteemi lümfoom, kellel oli anamneesis allogeensete tüvirakkude siirdamine (SCT) või varasem anti-CD19 CAR või muu geneetiliselt muundatud T-rakuline ravi. Patsiendid, kellel on anamneesis kesknärvisüsteemi häired (krambihood või tserebrovaskulaarne isheemia), vasaku vatsakese väljutusfraktsioon alla 50% või ruumiõhu hapnikuga saturatsioon alla 92%, või süsteemset immunosupressiooni vajav autoimmuunhaigus, ei sobinud uuringusse. Uuringust jäeti välja aktiivse või tõsise infektsiooniga patsiendid ja follikulaarse lümfoomi astmega 3b patsiendid. Tegelik järelkontrolli kestus oli 25,9 kuud (vahemik: 0,3...44,3 kuud, veel kestab). Patsientide demograafilise teabe kokkuvõte on toodud tabelis 7.

Esmase analüüsi ajal kaasati uuringusse kokku 122 follikulaarse lümfoomiga patsienti (st neile tehti leukaferees), sealhulgas 75 patsienti, kes olid saanud 3 või enam eelnevat ravi. Ajavahemikul esmase analüüsi andmete lõppkuupäeva ja 24 kuu järelkontrolli analüüsi andmete lõppkuupäeva vahel ei registreeritud ega ravitud Yescarta'ga ühtegi täiendavat follikulaarset lümfoomi põdevat patsienti.

Tabel 7. ZUMA-5 follikulaarse lümfoomiga patsientide demograafiliste andmete kokkuvõte (24 kuu analüüs)

Kategooria	Kõigil tehti leukaferees (N = 122)	Kõigil tehti leukaferees ≥ 3 raviliiniga (N = 75*)
<i>Vanus (aastad)</i>		
Mediaan (min, max)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30%	31%
Meessugu	60%	63%
<i>Rass</i>		
Europiidne	93%	93%
Aasia	2%	4%
Mustanahaline	2%	1%
<i>ECOG-staatus</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
GELF-i kriteeriumitega määratletud suur kasvaja mass	52%	57%
Eelnevate ravide mediaanne arv (min, max)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Refraktaarse haigusega patsiendid, kellel oli olnud ≥ 2 eelnevat raviliini	30%	24%
III/IV staadiumi haigusega patsiendid	86%	86%
Patsiendid, kellele on varem teostatud autoloogsete tüvirakkude siirdamine	25%	29%
Varasema PI3K-inhibiitoriga	26%	40%
Tagasilanguse aeg esimesest anti-CD-20 kombineeritud keemiaravist < 24 kuud	54%	51%

* Kõik kohapeal kinnitatud diagnoosiga patsiendid, sealhulgas 60 tsentraliseeritult kinnitatud diagnoosiga patsienti. Leukafereesitud (n = 75) ja ravitud (n = 73) patsientide arv.

Yescarta't manustati ühe intravenoosse infusioonina sihtannuses 2×10^6 anti CD19 CAR T-rakku/kg pärast lümfodepleteerivat keemiaravi tsüklofosfamiidiga 500 mg/m^2 intravenoosselt ja fludarabiiniga 30 mg/m^2 intravenoosselt, mõlemad manustati 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta't. Kõik patsiendid paigutati jälgimiseks haiglasse vähemalt 7 päevaks pärast Yescarta infusiooni. Yescarta manustamine ja jälgimine oli ZUMA-5 ja ZUMA-1 uuringutes ühesugune.

Esmane analüüs viidi läbi, kui vähemalt 80 järjestikusest registreeritud follikulaaarse lümfoomiga patsiendil oli järelkontrolli kestus vähemalt 12 kuud alates esimesest ravivastuse hindamisest. Esmase tulemusnäitaja oli ORR. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid CR-i sagedus, ORR ja CR patsientidel, kes said eelnevalt 3 või enam ravi, DOR, OS, PFS) ja kõrvaltoimete esinemissagedus. Kolm 122-st esmase analüüsi ajal registreeritud follikulaaarse lümfoomiga patsiendist ei saanud ravi, peamiselt sobimatuse tõttu, sest neil oli enne ravi CR, või nad surid enne ravi algust. Viidi läbi 24 kuu järelkontrolli analüüs, kui vähemalt 80 follikulaaarse lümfoomiga patsiendi järelkontroll oli pärast infusiooni vähemalt 24 kuud peale infusiooni algust.

24 kuu järelkontrolli analüüsi seisuga ei tehtud ühelegi täiendavale patsiendile leukaferesi ja neid ei ravitud Yescarta'ga. Tootmisvigu ei esinenud. Mediaanne aeg leukafereesist ravimi väljastamiseni oli 12 päeva (vahemik 10...37 päeva), leukafereesist ravimi kohaletoometamiseni oli 17 päeva (vahemik 13...72 päeva) ja leukafereesist kuni Yescarta infusioonini 27 päeva (vahemik 19...330 päeva). Mediaanne annus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku/kg. Esmase analüüsi andmete lõpetamise ajal oli registreeritud 122 follikulaaarse lümfoomiga patsienti. 75 uuringusse kaasatud follikulaaarse lümfoomiga patsiendi hulgas, kellel oli eelnevalt kasutatud kolm või enam raviliini, oli ORR-i määr 91% ja CR-i määr 77%.

24 kuu järelkontrolli analüüs viidi läbi 122 registreeritud follikulaaarse lümfoomiga patsiendiga ja 119 neist patsientidest raviti Yescarta'ga. 122-st registreeritud follikulaaarse lümfoomiga patsiendist olid 75 saanud eelnevat ravi kolm või enam korda, mille tulemuseks oli ORR-i määr 91% ja CR-i määr 77%. Mediaanne aeg ravivastuse tekkeni oli 1 kuu (vahemik 0,8...3,1 kuud), DOR-i mediaan oli 38,6 kuud ja 24. kuul oli püsima jäänud ravivastusega patsientide osakaal 62%. Kakskümmend üheksa 75-st follikulaaarse lümfoomiga patsiendist, kes olid saanud 3 või enam eelnevat raviliini, saavutasid algselt PR-i, neist 19 saavutasid hiljem CR-i. Alarühma analüüs hõlmas ORR-i patsientidel, kes olid refraktaarsed (88%), kellel oli FLIPI skoor ≥ 3 (94%), suur kasvajakoomus (91%), haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul pärast esimest immunoteraapiat (89%) ja eelnevat ravi PI3K-inhibiitoriga (90%). Tabelis 8 on kokku võetud 3 või enam eelnevat raviliini saanud follikulaaarse lümfoomiga patsientide efektiivsuse peamised tulemused.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte kõigi registreeritud ZUMA-5 follikulaaarse lümfoomiga patsientide kohta, kellel on olnud kolm või enam eelnevat raviliini (24 kuu analüüs)

Kategooria	Kõik leukafereesitud (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95% CI]	91% (82, 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
Ravivastuse kestus ^b , mediaan kuudes [95% CI] (vahemik)	38,6 (24,7; NE) (0,0; 38,6)
Püsiv ravivastus (n)	42
Kestva remissiooni määr ^b % [95% CI]	
12 kuud	79,5 (67,2; 87,6)
18 kuud	75,5 (62,5; 84,6)
24 kuud	67,6 (52,7; 78,7)

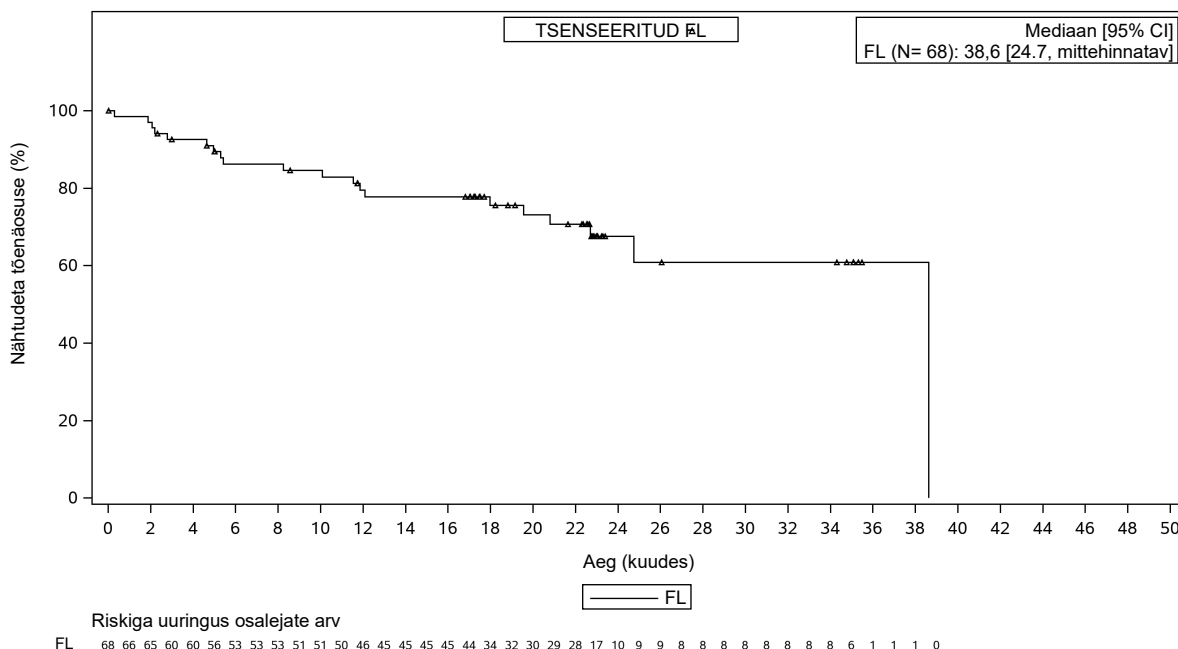
CI, usaldusvahemik; NE, ei ole hinnatav; ORR, üldine ravivastuse esinemissagedus; CR, täielik ravivastus; PR, osaline ravivastus.

a. Rahvusvahelise tööühma Lugano klassifikatsiooni (Cheson 2014) järgi, mida on hinnanud sõltumatu radioloogia hindamiskomitee.

b. Mõõdetud alates esimese objektiivse ravivastuse kuupäevast kuni progresseerumise või surma kuupäevani.

* Kõik lokaalselt kinnitatud diagnoosiga patsiendid, sealhulgas 60 tsentraliseeritud kinnitatud diagnoosiga patsienti. Leukaferesitud (n = 75) ja ravitud (n = 73) patsientide arv.

Joonis 3. Kaplan-Meieri järgi DOR kõigi leukaferesitud osalejate kogumis, objektiivse ravivastusega patsientidel (follikulaarse lümfoomiga patsiendid, kellel on olnud 3 või enam eelnevat ravi, 24 kuu analüüs, sõltumatu hindamiskomisjon)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Yescartaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta küpsete B-rakkude neoplasmide ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Yescarta koosneb inimese autoloogsetest T-rakkudest. Eeldatavateks ainevahetusproduktideks on tüüpilised rakkude lagunemise saadused, mis tulenevad tavapäraest rakkude kliirensi mehhanismidest. Seega kaovad infundeeritud CAR T-rakud eeldatavalt aja jooksul.

Tsellulaarne kineetika

Pärast Yescarta infusiooni ilmnes anti-CD19 CAR T-rakkudes esmane kiire ekspansioon ja seejärel 3 kuu jooksul vähenemine peaaegu ravieelsele tasemele. Anti-CD19 CAR T-raku tiptasemed ilmnesid esimese 7...14 päeva jooksul pärast Yescarta infusiooni päeva. Vanus (vahemik: 21...80 aastat) ja sugu ei avaldanud märgatavat mõju Yescarta AUC-le ja tiptasemetele.

ZUMA-1 patsientide anti-CD19 CAR T-raku mediaanne tippväärtus veres oli 38,3 rakku/µl (vahemik: 0,8 kuni 1513,7 rakku/µl), mis kahanes 1 kuu jooksul mediaanväärtuseks 2,1 rakku/µl (vahemik: 0 kuni 167,4 rakku/µl) ja 3 kuu jooksul mediaanväärtuseks 0,4 rakku/µl (vahemik 0 kuni 28,4 rakku/µl) pärast Yescarta infusiooni. ZUMA-7 patsientide seas oli anti-CD19 CAR T-rakkude mediaanne tippväärtus veres 25,84 rakku/µl (vahemik: 0,04...1173,25 rakku/µl), mis vähenes hinnatavate patsientide seas ravieelse sisalduse suunas 3 kuuga (0,35 rakku/µl; vahemik: 0,00...28,44 rakku/µl), kuid olid endiselt tuvastatavad 30 hinnatavast patsiendist 12-l kuni 24 kuud pärast ravi.

Follikulaarse lümfoomiga ZUMA-5 patsientide seas oli anti-CD19 CAR T-rakkude mediaanne maksimaalne tase veres (C_{max}) 37,6 rakku/ μ l (vahemik: 0,5...1415,4 rakku/ μ l). Mediaanne aeg anti-CD19 CAR T-rakkude saavutamiseni veres oli 8 päeva pärast infusiooni (vahemik 8...371 päeva). 3 kuu pärast langes anti-CD19 CAR T-rakkude tase algtaseme lähedale, 0,3 rakku/ μ l (mediaan, vahemik 0...15,8 rakku/ μ l).

ZUMA-1 patsientide anti-CD19 CAR T-rakkude arv veres oli positiivselt seotud objektiivse ravivastusega (CR või PR). Anti-CD19 CAR T-rakkude mediaanne tippsisaldus ravivastusega patsientidel ($n = 71$) oli 216% suurem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 25$) (43,6 rakku/ μ l *versus* 20,2 rakku/ μ l). $AUC_{0-28 \text{ päev}}$ mediaan ravivastusega patsientidel ($n = 71$) oli 253% suurem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 25$) (562,0 päeva \times rakku/ μ l *versus* 222,0 päeva \times rakku/ μ l).

ZUMA-7 patsientide seas oli anti-CD19 CAR T-rakkude arv veres positiivselt seotud objektiivse ravivastusega (CR või PR). Anti-CD19 CAR T-rakkude mediaansisaldus ravivastusega patsientidel ($n = 142$) oli 275% kõrgem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 20$) (28,9 rakku/ μ l *versus* 10,5 rakku/ μ l). AUC_{0-28} mediaan ravivastusega patsientidel ($n = 142$) oli umbes 417% kõrgem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 20$) (292,9 päeva \times rakku/ μ l *versus* 70,1 päeva \times rakku/ μ l).

Follikulaarse lümfoomiga ZUMA-5 patsientide seas oli mediaanne maksimaalne anti-CD19 CAR T-rakkude tase ravivastusega ($n = 112$) ja ravivastuseta ($n = 5$) patsientidel vastavalt 38,0 rakku/ μ l ja 31,3 rakku/ μ l. Mediaanne AUC_{0-28} ravivastusega ja ravivastuseta patsientidel oli vastavalt 454,8 rakku/ μ l ööpäevas ja 247,1 rakku/ μ l ööpäevas.

Yescarta uuringuid ei viidud läbi maksa- ja neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Yescarta koosneb inimeste laboris valmistatud T-rakkudest, seega puuduvad representatiivsed *in vitro* analüüsid, *ex vivo* mudelid või *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt hinnata inimravimi toksikoloogilisi omadusi. Seetõttu ei tehtud ravimiarenduses traditsiooniliselt kasutatavaid toksikoloogiauringuid.

Yescarta'ga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse või genotoksilisuse uuringuid.

Yescarta toime kohta fertiilsusele, reproduktsioonile ja arengule ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d)
Naatriumkloriid
Humaanalbumiin

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimpreparaatidega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

Pärast sulatamist on Yescarta stabiilne kuni 3 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C). Yescarta infusioon peab algama 30 minuti jooksul alates sulatamise lõpetamisest ja Yescarta infusiooni kogukestus ei tohi ületada 30 minutit.

6.4 Säilitamise eritingimused

Yescarta kotti tuleb hoida vedellämmastiku ($\leq -150\text{ °C}$) aurufaasis ning see peab jääma külmutatuks seni, kuni patsient on raviks valmis, et tagada eluvõimeliste elusate autoloogsete rakkude saadavus manustamiseks patsiendile. Pärast sulatamist mitte uuesti külmutada.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Etüleenvinüülatsetaadist külmsäilituskott koos suletud lisamisvooliku ja kahe vaba piigipordiga; sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Iga külmsäilituskott on eraldi pakitud tarnekassetti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kiiritusravi võib põhjustada toote inaktiveerumist.

Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käitlemist või manustamist

Yescarta't tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravim sisaldab inimese vererakke. Yescartat käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama sobilikke ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida võimalikku nakkushaiguste ülekandumist.

Ettevalmistused enne manustamist

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Yescarta kassetil olevatele patsiendiandmetele.
- Yescarta kotti ei tohi metallkassetist eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta mõeldud patsiendile.
- Kui patsiendi ID on saanud kinnitust, tuleb Yescarta kott metallkassetist välja võtta.
- Veenduge, et metallkasseti etiketil olev patsienditeave vastaks kotil olevale patsienditeabele.
- Enne sulatamist kontrollige tootekotti võimalike vigastuste suhtes. Kui kott on rikutud, siis järgige inimpäritolu materjalijäätmete käitlemise kohalikke eeskirju (või võtke kohe ühendust Kite'iga).

Sulatamine

- Asetage infusioonikott teise koti sisse.
- Sulatage Yescartat temperatuuril u 37 °C , kasutades veevanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole enam nähtavat jääd. Segage koti sisu õrnalt, et hajutada rakuklombid. Kui nähtavad rahuklombid jäävad alles, siis mudige kotti õrnalt edasi. Väikesed rakulise materjali klombid peaksid kerge käsitsi segamise järel lahustuma. Yescartat ei tohi enne infusiooni lahustada, lahjendada ega uuesti teises aines suspenderida. Sulatamiseks kulub umbes 3...5 minutit.
- Pärast sulatamist on Yescarta toatemperatuuril (20 °C ... 25 °C) stabiilne kuni 3 tundi. Yescarta infusiooniga tuleb alustada 30 minuti jooksul alates sulatamise lõpust.

Manustamine

- Leukotsüüte eemaldavat filtrit ei tohi kasutada.
- Enne infusiooni ja jälgimisperioodi vältel peavad käepärast olema totsilizumab ja hädaabivarustus. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni olema käepärast totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Yescarta manustamiseks on soovitatav tsentraalne veenitee.
- Ainult autoloogseks kasutamiseks.
- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Yescarta kotil olevatele patsiendiandmetele.
- Enne infusiooni eeltäitke voolik 0,9% naatriumkloriidi lahusega (0,154 mmol naatriumi ml-s).
- Infundeerige kogu Yescarta koti sisu 30 minuti jooksul kas vabavoolu teel või peristaltilise pumbaga.
- Liigutage tootekotti Yescarta infusiooni ajal õrnalt, et hoida ära rakkude klompumist.
- Kui kogu koti sisu on infundeeritud, loputage voolikut samal infusioonikiirusel 0,9% naatriumkloriidi lahusega (0,154 mmol naatriumi ml-s), et tagada kogu Yescarta manustamine.

Juhuslik kokkupuude

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke inimpäritolu materjalide käitlemise nõudeid. Yescarta'ga potentsiaalselt kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saastest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimit ja kõiki materjale, mis on kokku puutunud Yescartaga (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja need hävitada inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohalike nõuete järgi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1299/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Ameerika Ühendriigid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Põhielemendid:

Totsilizumabi saadavus ja keskuse kvalifikatsioon

Müügiloa hoidja tagab, et haiglad ja nendega seotud keskused, kus Yescarta't väljastatakse, on saanud eriväljaõppe kooskõlas kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammiga, järgides allolevaid punkte:

- tagades, et keskustes on enne Yescarta infusiooni viivitusteta kättesaadav vähemalt üks annus totsilizumabi iga patsiendi kohta. Keskuses peab olema saadaval täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab ravikeskus tagama totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- tagades, et patsiendi raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud koolitusprogrammi.

Koolitusprogramm – enne Yescarta müügiletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kohaliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusmaterjalide sisu ja vormis.

Tervishoiutöötajate koolitusprogramm

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Yescarta't turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes Yescarta't eeldatavalt välja kirjutavad, väljastavad ja manustavad, suunisdokumendid, mis:

- aitavad tuvastada tsütokiini vabanemise sündroomi või raskete neuroloogiliste kõrvaltoimetega patsiente
- aitavad kirjeldavad tsütokiini vabanemise sündroomi ja raske neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi
- tagavad tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete piisava jälgimise
- soodustavad asjakohase info patsientideni jõudmist
- tagavad, et kõrvaltoimetest teatatakse piisaval määral ja õigesti
- annavad üksikasjalikke juhiseid sulatamisprotsessi kohta
- aitavad tagada, et enne patsiendi ravimist on kohapeal olemas vähemalt üks annus totsilizumabi iga patsiendi kohta; erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab keskus tagama totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Patsientide koolitusprogramm

Et teavitada patsiente ning selgitada

- Yescarta'ga seonduvate tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riske
- vajadusest teatada sümptomitest kohe raviarstile
- vajadusest jääda Yescarta't manustanud asutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast Yescarta infusiooni
- vajadusest kanda kogu aeg kaasas patsiendi infokaarti.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: et hinnata turuletuleku järgselt ohutusprofiili, sh pikaajalist ohutust B-lümfotsüütide maliigsustega patsientidel, keda ravitakse aksikabtagentsiloleutseeliga, peab taotleja läbi viima ja esitama registril põhineva uuringu.	•Aruannete uuendused: iga-aastased ohutusaruanded ning 5 aasta tagant vahearuaranded. •Uuringutulemuste lõpparuanne: detsember 2038.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KASSETT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ rakku infusioonidispersioon
aksikabtageentsiloleutseel (CAR+ eluvõimelised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed T-rakud, mis on transdutseeritud retroviirusvektoriga, mis kodeerib CD19-vastast ning CD28/CD3-dzeeta kimäärset antigeeni retseptorit sihtannuses 2 × 10⁶ anti-CD19 CAR-positiivset T-rakku/kg. See ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

3. ABIAINED

Abiained: Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d), humaanalbumiin, naatriumkloriid. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Üks steriilne infusioonikott.

Sisu: umbes 68 ml rakudispersiooni.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte kiiritada.

Sulatamise ajal liigutage koti sisu õrnalt.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

STOPP! Enne infusiooni kontrollige üle patsiendi isik.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult intravenosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedellämmastiku aurufaasis ≤ -150 °C.
Uuesti mitte külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1299/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr:
Kite patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:
SEC:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
aksikabtagentsiloleutseel (CAR+ eluvõimelised T-rakud)
Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr:
Kite patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üks steriilne infusioonikott.
Sisu: umbes 68 ml rakudispersiooni.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.
Kontrollige patsiendi ID-d.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ rakku infusioonidispersioon aksikabtagentsiloleutseel (CAR+ eluvõimelised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile patsiendi infokaardi. Lugege see hoolikalt läbi ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendi infokaarti alati arstile või õele, kui neid külastate, või kui lähete haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yescarta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yescarta kasutamist
3. Kuidas Yescarta't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yescarta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yescarta ja milleks seda kasutatakse

Yescarta on geeniteraapia ravim, millega ravitakse täiskasvanuid, kellel on agressiivne difuusne B-suurrakk-lümfoom (DLBCL), primaarne mediastinaalne B-suurrakk-lümfoom (PMBCL) ja follikulaarne lümfoom (FL), mis ründavad teie lümfikude (osa immuunsüsteemist), mis mõjutab teatud tüüpi valgeid vereliblesid nimega B-lümfotsüüdid ja teisi teie keha organeid. Teie kudedes koguneb liiga palju neid anomaalseid valgeid vereliblesid ja see ongi teie võimalike sümptomite põhjus.

See ravim valmistatakse spetsiaalselt teile teie enda vere valgelibledest ühekordseks manustamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Yescarta kasutamist

Teile ei tohi Yescarta't anda:

- kui olete aksikabtagentsiloleutseeli või selle ravimi mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teile ei saa anda lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis vähendab valgete vererakkude arvu teie vereringes (vt ka lõik 3 „Kuidas Yescartat manustatakse“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Yescarta't tehakse teie oma valgetest verelibledest ja seda tohib anda vaid teile (autoloogne kasutamine).

Enne, kui teile antakse Yescarta't, öelge oma arstile, kui teil:

- Esineb probleeme närvisüsteemiga (nt hood, rabandus, mälukadu).
- Esineb neeruprobleeme.
- On madal vererakkude arv.

- On viimase 4 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamist.
- On esinenud probleeme kopsude, südame või vererõhuga (madal või kõrge).
- Esinevad siirik-peremehe-vastu reaktsiooni nähud või sümptomid. Selle põhjuseks on siiratud rakud, mis ründavad teie keha ning põhjustavad selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja veri väljaheites.
- Täheledatakse vähi sümptomite ägenemist. Kui teil on lümfoom, võivad nendeks olla palavik, nõrkustunne, öine higistamine ja ootamatu kaalukaotus.
- Esineb infektsioon. Infektsioon tuleb enne Yescarta infusiooni välja ravida.
- On B-hepatiidi, C-hepatiidi või inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon.

Kui midagi ülaltoodust käib teie kohta (või te ei ole kindel), siis rääkige oma arstiga, enne kui teile antakse Yescarta't.

Analüüsid ja kontrollid

Enne, kui teile antakse Yescarta't, teeb teie arst järgmist:

- Kontrollib teie kopsu, südant ja vererõhku.
- Otsib infektsiooni märke; kõik infektsioonid tuleb enne Yescarta andmist välja ravida.
- Kontrollib, ega teie vähk ei ägene.
- Otsib märke siirik-peremehe-vastu reaktsioonist, mis võib tekkida pärast siirdamist.
- Kontrollib teie verd kusihappesisalduse ja vähirakkude arvu osas. See näitab, kas teil võib tekkida tuumori lüüsi sündroom. Teile võidakse anda ravimeid selle haiguse ennetamiseks.
- Kontrollib teid B-hepatiidi, C-hepatiidi ja HIV-infektsiooni osas.
- Kontrollib, kas teid on viimase 6 nädala jooksul vaksineeritud või kas te kavatsete end lähikuudel vaksineerida.

Pärast seda, kui teile antakse Yescarta't

Teatage oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil esinevad järgmised sümptomid.

- Külma värinad, äärmuslik väsimus, nõrkus, pearinglus, peavalu, köha, hingamisraskused või kiire südame töö, mis võivad olla tsütokiini vabanemise sündroomi sümptomiteks. Mõõtke 3...4 nädala jooksul pärast Yescarta-ravi kaks korda päevas oma kehatemperatuuri. Kui teie temperatuur on kõrge, pöörduge kohe arsti poole.
- Krambid, värisemine, kõneraskused või -häired, teadvuse kadu või vähenenud teadvuse tase, segadustunne ja orientatsioonihäire, tasakaalu- või koordinatsioonikadu.
- Palavik, mis võib olla infektsiooni sümptom.
- Äärmuslik väsimus, nõrkus ja hingamisraskused, mis võivad olla punaste vereliblede puudumise sümptomid.
- Varasemast kergem veritsemine või verevalumite tekkimine, mis võivad olla vereliistakute nimeliste vererakkude vähesuse sümptomiteks.

Teie arst kontrollib regulaarselt teie vereanalüüside tulemusi, sest vererakkude ja muude vere koostisosade arv võib väheneda.

Ärge annetage verd, organeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

Kui midagi ülalootletust kehtib teie kohta (või te kahtlustate seda), rääkige enne Yescarta saamist oma arsti või meditsiiniõega. Teie arst peab võib-olla Yescarta-ravi ajal rakendama erimeetmeid.

Teatud juhtudel ei ole võimalik planeeritud Yescarta-ravi läbi viia. Näiteks:

- kui Yescarta ravi viibib üle 2 nädala pärast seda, kui saite ettevalmistavat kemoteraapiat, peate te võib-olla saama uue ettevalmistava kemoteraapia.

Lapsed ja noorukid

Yescarta't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest selles vanuserühmas ei ole Yescartat uuritud.

Muud ravimid ja Yescarta

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne kui teile antakse Yescarta't, teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate mingeid ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi, näiteks kortikosteroide, sest neil ravimitel võivad tekkida koostoimed Yescarta'ga.

Eeskätt ei tohi te saada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi (mida nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks), mis valmistab teie keha ette Yescarta rakkudeks.
- Yescarta-ravi ajal.
- Pärast ravi, kui immuunsüsteem taastub.

Rääkige oma arstile, kui teil on vaja teatud vaktsiine saada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Selle põhjuseks on asjaolu, et Yescarta toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada ja see võib kahjustada teie sündimata last või imikut.

- Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase pärast Yescarta-ravi, siis rääkige kohe oma arstiga.
- Teile tehakse enne ravi algust rasedustest. Yescarta't võib teile anda vaid siis, kui tulemused näitavad, et te ei ole rase.

Kui te olete saanud Yescarta't, siis pidage raseduse osas nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõni inimene võib pärast Yescarta saamist tunda end väsinuna, tekkida võib pearinglus või värinad. Kui teil tekivad need nähud, siis ärge juhtige autot ega kasutage raskeid masinaid kuni vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni arst ütleb teile, et olete täielikult taastunud.

Yescarta sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja gentamütsiinijääke

See ravim sisaldab igas infusioonikotis 300 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

See ravim sisaldab DMSO-d ja gentamütsiinijääke, mis võivad põhjustada tugevaid allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Yescarta't manustatakse

Yescarta't manustab teile alati tervishoiutöötaja. Seda manustatakse teile tilgutiga (infusiooni teel) veeni sisse (intravenoosselt).

- Kuna Yescarta on valmistatud teie oma valgetest vererakkudest, kogutakse teie rakud teie ravimi valmistamiseks teilt endalt. Teie arst võtab teilt veeni paigutatud kateetriga veidi verd (seda protseduuri nimetatakse leukafereesiks). Osa teie valgetest verelibledest eraldatakse teie verest ning ülejäänud veri suunatakse teile veeni tagasi. Selleks kulub 3 kuni 6 tundi ja seda võib olla vaja korrata.
- Teie valged vereliblead saadetakse ära, et Yescarta't toota. Teie Yescarta ravi valmistamiseks kulub tavaliselt 3 kuni 4 nädalat, kuid aeg võib varieeruda.

Ravimid, mida antakse enne Yescarta-ravi

30 kuni 60 minutit enne seda, kui teile antakse Yescarta't, võidakse teile anda muid ravimeid. See aitab ära hoida infusioonireaktsioone ja palavikku. Need muud ravimid võivad olla järgmised:

- Paratsetamool.
- Antihistamiin, näiteks difenhüdramiin.

Enne Yescarta saamist antakse teile muid ravimeid, näiteks ettevalmistavat keemiaravi, mis võimaldab teie Yescarta's sisalduvatel muudetud valgetel vereliblel teie kehas paljuneda, kui ravim teile manustatakse.

Teie arst või meditsiiniõde kontrollib hoolikalt, et see ravim on teie oma.

Kuidas teile Yescarta't antakse

Yescarta't manustab teile alati arst kvalifitseeritud ravikeskuses.

- Yescarta't manustatakse ühekordse annusena.
- Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Yescarta ühe infusioonina ligikaudu 30 minuti jooksul teie veeni paigaldatud kateetri kaudu (intravenoosne infusioon).

Teile teostatakse Yescarta infusioon kvalifitseeritud raviasutuses ning teid kirjutatakse välja alles siis, kui arst arvab, et teil on ohutu koju minna.

Teie arst võib kõrvaltoimete määramiseks teha vereanalüüse.

Pärast seda, kui teile Yescarta't antakse

- Jääge vähemalt 4 nädalaks pärast Yescarta saamist haigla lähedusse, kus teid raviti. Teie arst soovib teil vähemalt 10 päeva jooksul iga päev haiglas käia ning kaalub, kas te peate 10 esimeseks infusioonijärgseks päevaks haiglasse jääma. Nii saab arst kontrollida, kas ravi mõjub, ja teid aidata, kui teil tekib kõrvaltoimeid.

Visiitide vahelejäämise korral helistage oma arstile või kvalifitseeritud raviasutusse võimalikult ruttu, et leppida kokku uus visiidiaeg.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Yescarta võib teie immuunsüsteemis põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad olla rasked või eluohtlikud ning põhjustada surma.

Yescarta kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Palavik, külmavärinad, madal vererõhk, mis võib põhjustada näiteks pearinglust, uimasust, vedelikku kopsudes, mis võib olla raske ja lõppeda surmaga (kõik need on haigusseisundi tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid).
- Vere valgeliblede ebanormaalselt madal tase, mis võib suurendada infektsiooni riski.
- Teadvuse kaotus või teadvuse taseme langus, segasus või mälukaotus ajufunktsiooni häiretest, tahtmatu värin (treemor), äkiline segasus koos agiteeritusega, desorientatsioon, hallutsinatsioonid või ärrituvus (deliirium).
- Vere punaliblede (hapnikku kandvad rakud) arvu vähenemine, mis võib põhjustada äärmuslikku väsimust ja energiakadu.
- Äärmuslik väsimus.

- Vere hüübimisel osalevate vererakkude arvu vähenemine (trombotsütopeenia), mille sümptomiteks võivad olla liigne või pikaajaline verejooks või verevalumid.
- Lihas- ja liigesevalu, seljavalu.
- Palavik või külmavärinad, mis võivad olla infektsiooni nähud.
- Peavalu.
- Kusiha või veresuhkru (glükoosi) suur sisaldus vereanalüüsis.
- Vähenenud naatriumi- või fosfaadisaldus vereanalüüsis.
- Iiveldustunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamise.
- Isu vähenemine.
- Madal vererõhk, pearinglus.
- Hingeldus, köha.
- Kiire südametöö.
- Ebaregulaarne südame löögisagedus (arütmia).
- Immunoglobuliinide vähesus vereanalüüsis, mis võib põhjustada infektsioone.
- Vedelike kogunemine kudedes (turse), mis võib põhjustada paistetust, kaalutõusu, hingamisraskusi ja uriinikoguse vähenemist.
- Energiapuudus või jõuetus, lihaskrambid, liikumisraskused, lihasspasmid.
- Nahalööve või nahaprobleemid.
- Unehäired.
- Kõrge vererõhk
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereanalüüsid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Suukuivus, dehüdratsioon, neelamisraskus.
- Käte või jalgade valu.
- Bilirubiinisalduse suurenemine vereanalüüsid.
- Albumiini, kaaliumi või kaltsiumi madal sisaldus vereanalüüsid.
- Vere madal hapnikusisaldus.
- Neerupuudulikkus, mis põhjustab vedeliku kogunemist kehasse ja võib olla tõsine või eluohtlik.
- Jäsemete paistetused, vedelik kopsude ümbruses (pleuraefusioon)
- Vere hüübimisvõime muutus (koagulopaatia): sümptomiteks võivad olla liigne või pikaajaline verejooks või verevalumid.
- Muutused nägemises, mis halvendavad nägemist (nägemiskahjustus).
- Valu.
- Äkiline ja ootamatu südame seiskumine; see on tõsine ja eluohtlik.
- Südamepuudulikkus.
- Verehüübed: sümptomiteks võivad olla valu rinnus või ülaseljas, hingamisraskused, vere köhimine või krampilik valu, ühe jala paistetused, soe ja tumenenud nahk valuliku ala ümbruses.
- Krambihood, sh pikaajalised ja eluohtlikud.
- Võimetus liigutada ühte kehapoolt.
- Ülitundlikkus: sümptomiteks on lööve, nõgestõbi, sügelus, paistetused ja anafülaksia.
- Meeleoluhäired.
- Põletik ninas.
- Nõrkus või võimetus liigutada üht kehapoolt, mille tulemusena on keeruline teha igapäevaseid toiminguid, nagu söömine ja riidessepanek.
- Kontrolli kadumine kehaliigutuste üle.
- Näolihaste liikumiskadu.
- Ärevus
- Võimetus iseseisvalt hingata (hingamispuudulikkus).
- Kehakaalu langus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Numbritest arusaamise raskused.
- Lihaskoe lagunemine, mis viib lihaskiudude vabanemiseni verre.
- Vähemalt kahe elundi (nt maks, kopsud ja neerud) talitlushäire, mis vajab ravi ja/või protseduure normaalse elundifunktsiooni taastamiseks.
- Seljaaju paistetused, mis võib põhjustada jäsemete ja kere osalist või täielikku halvatusi.

- Kõigi nelja jäseme halvatus.
- Raske süsteemse põletiku seisund.

Õelge oma arstile kohe, kui teil tekib mõni ülalnimetatud kõrvaltoime. Ärge püüdke oma sümptomeid ravida teiste teil olemasolevate ravimitega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yescarta't säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele:

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja infusioonikotil.

Hoida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -150 °C kuni kasutamiseks sulatamiseni.

Ärge külmutage uuesti.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Yescarta sisaldab

- Toimeaine on aksikabtagentsiloleutseel. Üks patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab anti-CD19 CAR T-rakkude dispersiooni umbes 68 ml-s, sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku/kg.
- Teised koostisained (abiained) on: Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d), naatriumkloriid, humaanalbumiin. Vt lõik 2, „Yescarta sisaldab naatriumi“, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja gentamütsiinijääke“.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimvererakke.

Kuidas Yescarta välja näeb ja pakendi sisu

Yescarta on läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane infusioonidispersioon, mis tarnitakse infusioonikotis, mis on eraldi pakitud metallist kassetti. Üks infusioonikott sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Müügiloa hoidja ja tootja

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

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 Ltd
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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

On oluline, et loeksite enne Yescarta manustamist läbi kogu käesoleva protseduuri tutvustuse.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Yescartat tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravim sisaldab inimese vererakke. Yescartat käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama sobilikke ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida võimalikku nakkushaiguste ülekandumist.

Tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla Yescarta'ga kokku puutunud, tuleb dekontamineerida vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohta.

Ettevalmistused enne infusiooni

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Yescarta kassetil olevatele patsiendi andmetele.
- Yescarta infusioonikotti ei tohi metallkassetist eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta konkreetse patsiendi andmetele.
- Kui patsiendi isik (ID) on saanud kinnitust, võtke Yescarta infusioonikott metallkassetist välja.
- Kontrollige, et metallkasseti etiketil olev patsienditeave vastab koti etiketile.
Enne sulatamist kontrollige, et infusioonikott oleks terve. Kui kott on kahjustatud, järgige kohalikke nõudeid inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohta (või võtke kohe ühendust Kite'iga).

Sulatamine

- Asetage infusioonikott teise koti sisse.
- Sulatage Yescarta ligikaudu 37 °C juures kasutades vesivanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole nähtavat jääd. Segage koti sisu liigutades kotti õrnalt rakulise materjali klompide lagundamiseks. Kui rakuklombid on endiselt näha, jätkake õrnalt koti sisu segamist. Väikesed rakulise materjali klombid peaksid kergesti infusioonikoti käte vahel liigutamise järel lagunema. Yescarta't ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifugeerida ja/või uuesti suspendeerida uues kandaines. Sulatamiseks kulub umbes 3...5 minutit.
- Pärast sulatamist on Yescarta stabiilne toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) kuni 3 tundi.
- Yescarta infusioon peab siiski algama 30 minuti jooksul pärast sulatamist.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

Manustamine

- Ravimit peab/peavad manustada kvalifitseeritud ravikeskuses arst(id), kellel on kogemused hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate ravimis ning kes on saanud väljaõppe selle manustamise ning Yescarta'ga ravitavate patsientide ravi alal.
- Veenduge, et enne infusiooni ja taastumisperioodil on olemas vähemalt üks annus totsilizumabi patsiendi kohta ja erakorralised abivahendid. Haiglatel peab olema juurdepääs täiendavale totsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab keskus tagama totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Patsiendi isik peab vastama infusioonikotil olevatele patsiendi isikuandmetele.
- Yescarta on ette nähtud ainult autoloogiliseks kasutamiseks.
- Yescarta't tuleb manustada intravenoosse infusioonina, kasutades lateksivaba intravenoosset voolikut ilma leukotsüütide kahandamise filtrita 30 minuti jooksul kas isevooluvõi peristaltilise pumba abil.
- Yescarta infusiooni ajal liigutage kotti ettevaatlikult, et vältida rakkude klompumist. Infusioonikottide kogu sisu tuleb infundeerida.

- Voolikute eeltäitmiseks enne infusiooni ja järgneva loputamiseks tuleb kasutada steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust (0,154 mmol naatriumi/ml). Kui Yescarta kogu maht on infundeeritud, tuleb infusioonikotti loputada 10...30 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, kasutades selleks tagurpidi eeltäitmist, et patsiendile oleks infundeeritud võimalikult palju rakke.

Juhuslik kokkupuude

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke inimpäritolu materjalide käitlemise nõudeid. Yescartaga potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saastest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks

Kogu kasutamata ravimit või jäätmematerjali, mis on olnud kontaktis Yescarta'ga (tahked ja vedelad jäätmelad), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jäätmelad, järgides kohalikke inimpäritolu materjalide käitlemise nõudeid.