

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yescarta 0,4 –  $2 \times 10^8$  solua infuusioneste, dispersio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 2.1 Yleiskuvaus

Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli) on geenimuunneltu autologinen solupohjainen valmiste, joka sisältää T-soluja. Valmisteen sisältämät T-solut on muunneltu *ex vivo* käyttämällä retrovirusvektoria, joka ilmentää CD19-antigeeniä tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR), joka muodostuu hiiren CD19-vasta-aineen yksiketjuisesta vaihtelevasta fragmentista (ScFv), joka on sitoutunut CD28-kostimulaattoridomeeniin ja CD3-zeeta-signaalidomeeniin.

### 2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yhdelle potilaalle tarkoitetussa Yescarta-infuusiopussissa on aksikabtageenisiloleuseelia erästä riippuvaisena pitoisuutena autologisia T-soluja, jotka on geneettisesti muunneltu ilmentämään CD19-antigeeniä tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen infuusiopussiin, joka sisältää infuusiona annettavaksi tarkoitettua soludispersiota tavoiteannoksella yhteensä  $2 \times 10^6$  CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti (vaihteluväli:  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  solua/kg), kuitenkin enintään  $2 \times 10^8$  CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua, suspendoituna pakastusliuokseen.

Yksi infuusiopussi sisältää noin 68 ml infuusioidispersiota.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi pussi Yescarta-valmistetta sisältää 300 mg natriumia ja 3,4 ml dimetyylisulfoksidia (DMSO). Yescarta saattaa sisältää gentamisiinjäämiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Kirkas tai läpinäkymätön, valkoinen tai punainen dispersio.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman (HGBL) hoitoon, kun tauti on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan.

Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman (FL) hoitoon kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Yescarta täytyy antaa pätevässä hoitokeskuksessa. Sen saa antaa lääkäri, joka on perehtynyt hematologisten syöpien hoitoon ja saanut koulutuksen Yescarta-valmisteeseen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen. Ennen infuusiota täytyy olla ainakin yksi annos tosilitsumabia ja akuuttihoitovälineistö käytettävissä sytokiinien vapautumisoireyhtymän (*cytokine release syndrome*, CRS) varalta. Hoitokeskuksella täytyy olla käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infuusiota täytyy olla käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.

#### Annostus

Yescarta on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito käsittää infuusiona annettavan kerta-annoksen infuusiodispersiota, joka sisältää CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja, yhdessä infuusiopussissa. Tavoiteannos on  $2 \times 10^6$  CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti (vaihteluväli  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  solua/kg), enintään  $2 \times 10^8$  CAR-positiivista elinkelpoista T-solua vähintään 100 kg painaville potilaille.

Yescarta-valmisteeseen saatavuus täytyy varmistaa ennen lymfosyyttejä poistavaa hoitoa.

#### *Esihoito (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito)*

- Lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito, jonka muodostavat syklofosfamidi 500 mg/m<sup>2</sup> laskimoon ja fludarabiini 30 mg/m<sup>2</sup> laskimoon, on annettava ennen Yescarta-infuusiota. Suositeltavat päivät ovat 5., 4. ja 3. päivä ennen Yescarta-infuusiota.

#### *Esilääkitys*

- Esilääkityksenä suositellaan parasetamolia 500 – 1 000 mg suun kautta ja difenhydramiinia 12,5–25 mg laskimoon tai suun kautta (tai vastaava lääkitys) noin 1 tunti ennen Yescarta-infuusiota.
- Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä ei suositella, sillä ne voivat haitata Yescarta-valmisteeseen vaikutusta.

### *Seuranta*

- Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin vähintään ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa.
- Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilasta on neuvottava pysyttelemään pätevän kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

### Erityisryhmät

*Potilaat, joilla on ihmisen immuunikatovirus (HIV)-, hepatiitti B -virus (HBV)- tai hepatiitti C -virus (HCV)-infektio*

On vain vähän kliinistä kokemusta potilaista, joilla on aktiivinen HIV-, HBV- tai HCV-infektio.

### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vähintään 65-vuotiaille potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

Yescarta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Yescarta-valmiste annetaan laskimoinfuusiona.

Yescarta-valmistetta ei saa säteilyttää. Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.

Ennen antamista täytyy varmistaa, että potilaan henkilöllisyys vastaa Yescarta-infuusiopussiin ja metallikoteloon merkittyjä yksilöiviä potilastietoja.

### *Antaminen*

- Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.
- Tosilitsumabia ja ensiapuvälineitä on oltava saatavilla ennen infuusion antamista ja seurantajakson aikana. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infuusiota täytyy olla käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Yescarta on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. On varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Yescarta-infuusiopussin potilastunnisteita.
- Kun infuusioletku on valmisteltu, Yescarta-pussin koko sisältö on infusoitava 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.

Ks. kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta, antamisesta ja tilanteista, joissa lääkevalmisteelle on altistuttu tahattomasti, sekä Yescarta-valmisteen hävittämisestä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai gentamisiinille (mahdollinen jäämä).

Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon vasta-aiheet täytyy ottaa huomioon.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Jäljitettävyys

Solupohjaisia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä (ATMP) koskevia jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyuden varmistamiseksi valmisteen nimi, eränumero ja hoidettavan potilaan nimi on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

### Autologinen käyttö

Yescarta on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään olosuhteissa antaa muille potilaille. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Yescarta-infuusiopussissa ja metallikotelossa olevia potilastunnisteita. Yescarta-valmistetta ei saa antaa, jos potilaskohtaisen infuusiopussin ja metallikotelon etikettien tiedot eivät vastaa potilaan henkilöllisyyttä.

### Seuranta infuusion jälkeen

Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.

Potilaita on neuvottava pysymään pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee sytokiinien vapautumisoireyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten merkkejä tai oireita. Peruselintoimintoja ja elinten toimintaa on tarkkailtava reaktion vaikeusasteen mukaan.

### Sytä hoidon lykkäämiseen

Yescarta-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on lykättävä, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- korjautumattomat vakavat haittavaikutukset (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät reaktiot tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista solunsalpaajahoidoista johtuvat
- aktiivinen hallitsematon infektio
- aktiivinen käänteishyljintä (GVHD).

### Serologiset tutkimukset

HBV-, HCV- ja HIV-seulonta on tehtävä ennen solujen keräämistä Yescarta-valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

### Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Yescarta-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

### Samanaikaiset sairaudet

Potilaat, joilla on aktiivinen keskushermostoon liittyvä häiriö tai riittämätön munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvatuille haittavaikutuksille ja tarvitsevat erityishuomiota.

## Primaarinen keskushermoston lymfooma

Yescarta-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on primaarinen keskushermoston lymfooma. Näin ollen Yescarta-valmisteen riski-hyötyprofiilia ei ole varmistettu tässä potilasjoukossa.

## Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Lähes kaikilla potilailla ilmeni jonkinasteinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä. Vaikeaa sytokiinien vapautumisoireyhtymää, mukaan lukien hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita reaktioita, havaittiin hyvin yleisesti Yescarta-hoidon yhteydessä, ja se ilmeni 1–12 vuorokauden kuluessa ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa ja 1–11 vuorokauden kuluessa ZUMA-5-tutkimuksessa (ks. kohta 4.8.). Sytokiinien vapautumisoireyhtymää on hoidettava lääkärin harkinnan mukaan ja potilaan kliinisten oireiden perusteella noudattaen taulukossa 1 esitettyä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoalgoritmia. Yescarta-hoitoon liittyvän keskivaikean tai vaikean sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon on käytetty interleukiini 6 (IL-6) -reseptorin estäjään perustuvaa hoitoa, kuten tosilitsumabia.

Ennen Yescarta-infuusiota täytyy varmistaa, että hoitokeskuksessa on käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia potilasta kohti. Hoitokeskuksella on oltava käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, hoitokeskuksella on oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.

Potilaita on tarkkailtava infuusion jälkeen pätevissä kliinisissä hoitoyksikössä päivittäin vähintään 10 vuorokauden ajan sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.

Potilaita on neuvottava pysymään pätevän kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkkejä tai oireita. Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään joitakin sytokiinien vapautumisoireyhtymän oireita, joita ilmenee Yescarta-valmistetta saaneilla potilailla. Niihin kuuluu tosilitsumabin tai tosilitsumabin ja kortikosteroidien käyttö keskivaikean, vaikean tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon, kuten taulukossa 1 on kuvattu. Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymä (esim. hypotensiota, reagoimattomuus nesteisiin tai hypoksia, joka edellyttää lisähapen antoa), on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä, on harkittava sydämen kaikukuvausta sydämen toiminnan arvioimiseksi. Vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän tapauksessa on harkittava tukihoidon tehohoitoyksikössä.

Yescarta-valmistetta ei saa antaa potilaalle, jolla on aktiivinen infektio tai tulehdussairaus, ennen kuin tämä sairaus on parantunut.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän tiedetään liittyvän pääte-elinten (kuten maksan, munuaisten, sydämen ja keuhkojen) toimintahäiriöihin. Lisäksi sytokiinien vapautumisoireyhtymän yhteydessä voi esiintyä eri elimiin liittyvien perussairauksien pahenemista. Potilasta, jolla on lääketieteellisesti merkittävä sydämen toimintahäiriö, on hoidettava tehohoitostandardien ja -toimenpiteiden mukaisesti. Mm. sydämen kaikukuvausta on harkittava.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän diagnoosi edellyttää systeemisen tulehdusreaktion vaihtoehtoisten aiheuttajien, kuten infektioiden, poissulkemista. Kuumeisen neutropeenian tapauksessa infektion mahdollisuus on otettava huomioon, ja potilasta on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla tukihoidolla potilaan voimien edellyttämällä tavalla.

Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin / makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) tutkimista on harkittava potilailla, joilla on vaikea tai hoitoihin reagoimaton sytokiinien vapautumisoireyhtymä.

Yescarta monistuu ja säilyy elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen. Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonisteja ei suositella Yescarta-valmisteeseen liittyvän sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoidossa.

**Taulukko 1: Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet**

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusaste <sup>a</sup>	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
<b>Aste 1</b> Oireet edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume, pahoinvointi, uupumus, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus).	Jos oireet eivät ole alkaneet parantua 24 tunnin kuluttua, hoida vaikeusasteen 2 mukaisesti.	N/A
<b>Aste 2</b> Oireet edellyttävät kohtalaista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve alle 40 % (FiO <sub>2</sub> ) tai hypotensio, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pieniannoksella vasopressorilla, tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus <sup>b</sup> .	Anna tosilitsumabia <sup>c</sup> 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg).  Toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarvittaessa, jos laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen ei saada vastetta.  Anna enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta, ellei sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkeissä ja oireissa tapahdu kliinistä paranemista, tai jos toisella tai sitä seuraavilla tosilitsumabiannoksilla ei saavuteta hoitovastetta, harkitse vaihtoehtoisia toimenpiteitä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.	Hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti, ellei 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta ilmene paranemista.
<b>Aste 3</b> Oireet edellyttävät aggressiivista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve vähintään 40 % (FiO <sub>2</sub> ) tai hypotensio, joka edellyttää hoitoa suuriannoksella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen.	Asteen 2 mukaisesti	Anna metyyliprednisolonia 1 mg/kg laskimoon kaksi kertaa vuorokaudessa tai vastaava annos deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein). Jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain. Jos ei tapahdu paranemista, hoida vaikeusasteen 4 (ks. alla) mukaisesti.
<b>Aste 4</b> Hengenvaaralliset oireet. Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuvaa venovenoosista hemodialyysia tai vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta).	Asteen 2 mukaisesti	Anna metyyliprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti.  Harkitse vaihtoehtoisia immuunialpaajia, jos tila ei parane tai pahenee.

N/A = ei saatavilla/ei oleellinen

(a) Lee ym. 2014.

(b) Ks. taulukosta 2 neurologisten haittavaikutusten hoito.

(c) Katso lisätietoja tosilitsumabin valmisteyhteenvedosta.

## Neurologiset haittavaikutukset

Yescarta-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti vaikeita neurologisia haittavaikutuksia, jotka tunnetaan myös nimellä immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICAN-oireyhtymä) ja jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä, kuten kouristuskohtauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia, saattaa olla kohonnut riski. Kuolemaan johtaneita ja vakavia aivoedeemataapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Yescarta-valmistetta. Potilaita on tarkkailtava neurologisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta (taulukko 2). Potilaita on tarkkailtava vähintään päivittäin 10 vuorokauden ajan pätevässä kliinisessä hoitoyksikössä infuusion jälkeen neurologisen toksisuuden / ICAN-oireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilasta on neuvottava pysymään pätevän kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänellä ilmenee neurologisen toksisuuden / ICAN-oireyhtymän merkkejä tai oireita. Peruselintoimintoja ja elinten toimintaa on tarkkailtava reaktion vaikeusasteen mukaan.

Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 neurologista toksisuutta / ICAN-oireyhtymän oireita, on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen neurologinen toksisuus, on annettava tukihoitoa tehohoitoyksikössä. Vähintään vaikeusasteen 2 haittavaikutusten kohdalla on harkittava väsyttämättömiä epilepsialääkkeitä kohtausten ehkäisyyn kliinisen tarpeen mukaan. Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään Yescarta-valmistetta saaneiden potilaiden neurologisia haittavaikutuksia. Niihin kuuluu tosilitsumabin (jos potilaalla on samanaikaisesti sytokiinien vapautumisoireyhtymä) ja/tai kortikosteroidien käyttö keskivaikeiden, vaikeiden tai hengenvaarallisten neurologisten haittavaikutusten hoitoon, kuten taulukossa 2 on kuvattu.

### **Taulukko 2: Neurologisen haittavaikutuksen / ICAN-oireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet**

<b>Arvioitu vaikeusaste</b>	<b>Samanaikainen sytokiinien vapautumisoireyhtymä</b>	<b>Ei samanaikaista sytokiinien vapautumisoireyhtymää</b>
Aste 2	Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.  Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta, anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein, ellei muita kortikosteroideja ole jo käytössä. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain.	Anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain.
	Harkitse väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.	
Aste 3	Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.  Anna lisäksi ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa deksametasonia 10 mg laskimoon ja toista annostelu 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain.	Anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein.  Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain.
	Harkitse väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.	
Aste 4	Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiinien	Anna metyyliprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa



Arvioitu vaikeusaste	Samanaikainen sytokiinien vapautumisoireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinien vapautumisoireyhtymää
	<p>vapautumisoireyhtymän hoitoon.</p> <p>Anna metyyliprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa ja jatka metyyliprednisolonin annostelua 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa vielä 2 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti.</p> <p>Jos paranemista ei ilmene, harkitse metyyliprednisolonin antamista annoksella 1 000 mg laskimoon 3 kertaa vuorokaudessa tai vaihtoehtoista hoitoa.<sup>a</sup></p>	<p>3 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti.</p> <p>Jos paranemista ei ilmene, harkitse metyyliprednisolonin antamista annoksella 1 000 mg laskimoon 3 kertaa vuorokaudessa tai vaihtoehtoista hoitoa.<sup>a</sup></p>
	Harkitse väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.	

a. *Vaihtoehtoisia hoitoja ovat muun muassa anakinra, siltuksimabi, ruksolitinibi, syklofosfamidi, IVIG ja ATG.*

### Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Vakavia infektiota on havaittu hyvin yleisesti Yescarta-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen Yescarta-infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti. Profylaktisia mikrobilääkkeitä annetaan hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa on havaittu potilailla Yescarta-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8), ja sitä voi ilmetä samanaikaisesti sytokiinien vapautumisoireyhtymän kanssa. Kuumeisen neutropenian tapauksessa infektion mahdollisuus on otettava huomioon, ja potilasta on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla tukihoidolla potilaan voinnin edellyttämällä tavalla.

### Hepatiitti B -viruksen reaktivoituminen

Hepatiitti B -virus voi aktivoitua uudelleen potilailla, joita hoidetaan B-soluja vastaan kohdistetuilla lääkkeillä, ja aktivoituminen voi joissakin tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan. HBV-, HCV- ja HIV-seulonta on tehtävä ennen solujen keräämistä Yescarta-valmisteen valmistusta varten.

### Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla saattaa ilmetä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon ja Yescarta-infuusion jälkeen. Yescarta-infuusion jälkeen ilmeni hyvin yleisesti vähintään vaikeusasteen 3 pitkittyneitä sytopenioita, kuten trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Veriarvoja on tarkkailtava Yescarta-hoidon jälkeen.

### Hypogammaglobulinemia

Yescarta-hoitoa saaneilla potilailla voi ilmetä hypogammaglobulinemiaan johtavaa B-soluaplasiaa. Yescarta-valmistetta saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti hypogammaglobulinemiaa. Immunoglobuliinipitoisuuksia on tarkkailtava Yescarta-hoidon jälkeen ja infektiota ehkäiseviä varotoimia, antibioottiprofylaksia ja immunoglobuliinikorvaushoitoa on käytettävä.

### Yliherkkyysoireyhtymät

Allergisia reaktioita saattaa ilmetä Yescarta-infuusion yhteydessä. Vakavat yliherkkyysoireyhtymät, kuten anafylaksia, saattavat johtua Yescarta-valmisteen sisältämästä DMSO:sta tai gentamisiinijäännöksestä.

## Sekundaariset syövät

Yescarta-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia syöpiä. Potilaita on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien varalta. Jos potilaalle ilmaantuu sekundaarinen syöpä, lääkeyritykseen on otettava yhteyttä ohjeiden saamiseksi siitä, miten potilaalta otetaan näytteet.

## Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää, joka saattaa olla vaikea-asteinen, on toisinaan havaittu. Tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseksi potilaiden, joiden virtsahappoarvo on koholla tai joilla on korkea kasvainkuorma, on saatava allopurinolia tai vaihtoehtoisia profylaksia ennen Yescarta-infusiota. Potilasta on tarkkailtava tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta ja tapahtumia on hoidettava normaalien hoito-ohjeiden mukaisesti.

## CD19-negatiivinen sairaus

Yescarta-valmisteen käytöstä on vain vähän kokemuksia potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa CD19:ään kohdennettua hoitoa. Yescarta-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaan CD19-negatiivinen sairaus on uusiutunut aiemman CD19-vasta-ainehoidon jälkeen.

Yescarta-hoitoa saaneista CD19-negatiivisista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa, ja on mahdollista, että CD19-negatiiviset potilaat hyötyvät hoidosta vähemmän kuin CD19-positiiviset potilaat. Potilaat, joilla on immunohistokemiallisesti CD19-negatiivinen status, saattavat silti ilmentää CD19:ää, ja heidän on osoitettu hyötävän Yescarta-hoidosta. CD19-negatiivisten potilaiden Yescarta-hoitoon liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on punnittava.

## Pitkäaikaisseuranta

On odotettavissa, että potilaat liitetään rekisteriin, ja heitä seurataan rekisterissä Yescarta-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon selvittämiseksi paremmin.

## Apuaineet (natrium)

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg natriumia per infuusiopussi, mikä vastaa 15 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yescarta-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

## Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Yescarta-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että potilasta ei rokoteta eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ainakaan 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa, Yescarta-hoidon aikana eikä Yescarta-hoidon jälkeen ennen kuin immuniteetti on palautunut.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi /ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaustesti mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen Yescarta-hoidon aloittamista.

Katso solunsalpaajahoidon tuotetiedoista tietoa tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa.

Ei ole riittävästi altistusta koskevia tietoja, jotta voitaisiin antaa ehkäisyn kestoja koskevia suosituksia Yescarta-hoidon jälkeen.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Yescarta-valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevilla eläinkokeilla, voiko Yescarta-valmisteiden antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko Yescarta-valmiste siirtyä sikiöön. Jos transduoidut solut läpäisevät istukan, ne saattavat vaikutusmekanismien perusteella aiheuttaa sikiötoksisuutta, kuten B-lymfosytopeniaa. Siksi Yescarta-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Raskaudesta Yescarta-hoidon antamisen jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Yescarta-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinipitoisuuksien ja B-solujen arviointia on harkittava.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö Yescarta ihmisen rintamaitoon tai siirtyykö se imetettävään lapseen. Imettävälle naiselle on kerrottava imetettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

### Hedelmällisyys

Yescarta-valmisteiden vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Yescarta-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Neurologisten tapahtumien mahdollisuuden vuoksi, mukaan lukien psykisen tilan muutokset tai kouristuskohtaukset, potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikon ajan infuusion jälkeen tai kunnes neurologiset haittavaikutukset ovat hävinneet.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat tietoihin yhteensä 397 aikuisesta potilaasta, joita hoidettiin Yescarta-valmisteella kolmessa keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ZUMA-1, ZUMA-5 ja ZUMA-7), sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset ovat keskeisten kliinisten tutkimusten aikana ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuja haittatapahtumia, joiden on lääketieteellisesti arvioitu johtuvan kohtuullisen todennäköisesti aksikabtagenisiloleuseelista.

*Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL, PMBCL ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut DLBCL kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen*

ZUMA-1-tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot perustuvat Yescarta-altistukseen vaiheen 1/2 tutkimuksessa, jossa 108 potilasta sai painoon perustuvan suositellun annoksen CAR-positiivisia T-soluja. Tässä kuvatut tiedot perustuvat 54 kuukauden seurannan analyysiin, jossa seurannan todellinen mediaanikesto oli 23,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–68,2 kuukautta).

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinin vapautumisoireyhtymä (93 %), enkefalopatia (60 %) ja infektiot (40 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 51 %:lla potilaista. Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (22 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (15 %), bakteeri-infektiot (6 %), virusinfektiot (6 %), kuumeinen neutropenia (5 %) ja kuume (5 %).

Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) vähintään vaikeusasteen 3 ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (31 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (19 %), sytokiinin vapautumisoireyhtymä (11 %), bakteeri-infektio (9 %), delirium (6 %), hypertensio (6 %), hypotensio (6 %), transaminaasipitoisuuksien suureneminen (6 %) ja virusinfektio (6 %). Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 hematologisia haittavaikutuksia olivat lymfopenia (99 %), leukopenia (96 %), neutropenia (94 %), anemia (65 %) ja trombosytopenia (56 %).

*DLBCL ja HGBL, joka on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan*

ZUMA-7-tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot perustuvat Yescarta-altistukseen vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa 170 potilasta sai painoon perustuvan suositellun annoksen CAR-positiivisia T-soluja. Kuvatut tiedot perustuvat analyysiin, jossa seurannan todellinen mediaanikesto oli 23,2 kuukautta (vaihteluväli: 1,5–41,3 kuukautta).

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinin vapautumisoireyhtymä (92 %), enkefalopatia (49 %) ja infektiot (45 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 54 %:lla potilaista. Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) vakavia haittavaikutuksia olivat sytokiinin vapautumisoireyhtymä (17 %), enkefalopatia (16 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (8 %), kuume (6 %) ja virusinfektio (5 %).

Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) vähintään vaikeusasteen 3 ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (19 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (8 %), sytokiinin vapautumisoireyhtymä (6 %) ja bakteeri-infektio (5 %). Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 hematologisia haittavaikutuksia olivat lymfopenia (99 %), leukopenia (95 %), neutropenia (94 %), anemia (41 %) ja trombosytopenia (26 %).

*Folikulaarinen lymfooma kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen*  
ZUMA-5-tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot perustuvat Yescarta-altistukseen vaiheen 2 tutkimuksessa, jossa 119 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma, sai painoon perustuvan suositellun annoksen CAR-positiivisia T-soluja. Tässä kuvatut tiedot perustuvat 24 kuukauden seurannan analyysiin, jossa seurannan todellinen mediaanikesto oli 25,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–44,3 kuukautta).

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinin vapautumisoireyhtymä (77 %), infektiot (59 %) ja enkefalopatia (47 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 45 %:lla potilaista. Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (16 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (12 %), sytokiinin vapautumisoireyhtymä (12 %) ja bakteeri-infektio (5 %).

Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) vähintään vaikeusasteen 3 ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (14 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (11 %), sytokiinin vapautumisoireyhtymä (6 %) ja bakteeri-infektio (5 %). Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 hematologisia haittavaikutuksia olivat lymfopenia (99 %), leukopenia (94 %), neutropenia (92 %), trombosytopenia (34 %) ja anemia (33 %).

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset todettiin potilailla, jotka altistuivat Yescarta-valmisteelle ZUMA-1-tutkimuksessa (n = 108), ZUMA-5-tutkimuksessa (n = 119) tai ZUMA-7-tutkimuksessa (n = 170), tai raportoitiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen

( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 3: Yescarta-hoidon yhteydessä todetut lääkkeen haittavaikutukset\***

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot		
	Hyvin yleinen	Tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot Virusinfektio Bakteeri-infektio
	Yleinen	Sieni-infektio
Veri ja imukudos		
	Hyvin yleinen	Kuumeinen neutropenia <sup>#</sup> Neutropenia <sup>#</sup> Lymfopenia <sup>#</sup> Leukopenia <sup>#</sup> Anemia <sup>#</sup> Trombosytopenia <sup>#</sup>
	Yleinen	Koagulopatia <sup>a</sup>
Immuunijärjestelmä		
	Hyvin yleinen	Sytokiinien vapautumisoireyhtymä Immunoglobuliinien väheneminen <sup>b</sup>
	Yleinen	Yliherkkyys
	Melko harvinainen	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi <sup>**</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Hyvin yleinen	Hyponatremia <sup>#</sup> Hypofosfatemia <sup>#</sup> Hyperurikemia <sup>****</sup> Hyperglykemia <sup>#</sup> Heikentynyt ruokahalu <sup>c</sup>
	Yleinen	Hypokalemia <sup>#</sup> Hypokalsemia <sup>#</sup> Hypoalbuminemia <sup>#</sup> Dehydraatio <sup>d</sup> Painon lasku
Psyykkiset häiriöt		
	Hyvin yleinen	Delirium <sup>e</sup> Unettomuus
	Yleinen	Ahdistuneisuus Affektiivinen häiriö <sup>f</sup>
Hermosto		
	Hyvin yleinen	Enkefalopatia <sup>g</sup> Vapina <sup>h</sup> Päänsärky <sup>i</sup> Heitehuimaus <sup>j</sup>
	Yleinen	Ataksia <sup>k</sup> Kouristuskohtaus, status epilepticus mukaan lukien Hemipareesi Kasvohermoalvaus <sup>l</sup> Perifeerinen neuropatia <sup>m</sup> Myoklonus
	Melko harvinainen	Neliraajahalvaus Selkäytimen turvotus Myeliitti Dyskalkulia
Sydän		
	Hyvin yleinen	Takykardia <sup>n</sup> Rytmihäiriö <sup>o</sup>

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
	Yleinen	Sydämenpysähdys Sydämen vajaatoiminta <sup>p</sup>
Verisuonisto		
	Hyvin yleinen	Hypotensio <sup>q</sup> Hypertensio
	Yleinen	Tromboosi <sup>r</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Hyvin yleinen	Yskä <sup>s</sup>
	Yleinen	Hengitysvajaus <sup>t</sup> Hypoksia <sup>u</sup> Pleuraeffuusio Keuhkoedeema Dyspnea <sup>v</sup> Nenätulehdus <sup>w</sup>
Ruoansulatuselimistö		
	Hyvin yleinen	Oksentelu Ripuli <sup>x</sup> Ummetus Vatsakipu <sup>y</sup> Pahoinvointi
	Yleinen	Dysfagia <sup>****</sup> Suun kuivuminen <sup>z</sup>
Maksa ja sappi		
	Hyvin yleinen	Kohonneet transaminaasiarvot <sup>aa</sup>
	Yleinen	Hyperbilirubinemia <sup>bb</sup>
Iho ja ihonalainen kudos		
	Hyvin yleinen	Ihottuma <sup>cc</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Hyvin yleinen	Motorinen häiriö <sup>dd</sup> Tuki- ja liikuntaelinten kipu <sup>ee</sup>
	Melko harvinainen	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatie		
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta <sup>ff</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Hyvin yleinen	Kuume <sup>gg</sup> Turvotus <sup>hh</sup> Uupumus <sup>ii</sup> Vilunväristykset
	Yleinen	Kipu
	Melko harvinainen	Monielinvaurio-oireyhtymä
Silmät		
	Yleinen	Näköhäiriöt <sup>jj</sup>

\* Haittavaikutukset saatiin yhdistetystä analyysistä, jossa oli mukana 397 aikuista potilasta, jotka saivat Yescarta-valmistetta ZUMA-1-, ZUMA-5- ja ZUMA-7-tutkimuksissa, tai todettiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

\*\* Hemofagosyyttista lymfohistiosytoosia on ilmoitettu sytokiinin vapautumisoireyhtymän yhteydessä.

\*\*\* Hyperurikemia todettiin yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana 227 aikuista potilasta, jotka saivat Yescarta-valmistetta ZUMA-1 ja ZUMA-5-tutkimuksissa.

\*\*\*\* Dysfagiaa on raportoitu neurologisen toksisuuden ja enkefalopatian yhteydessä.

# Yleisyys perustuu vähintään vaikeusasteen 3 laboratoriotulokseen.

- Koagulopatiaan sisältyy koagulopatia, pienentynyt veren fibrinogeenipitoisuus, suurentunut veren fibrinogeenipitoisuus, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, hypofibrinogenemia, suurentunut INR, pienentynyt protrombiinipitoisuus, pidentynyt protrombiini-aika.
- Immunoglobuliinien vähenemiseen sisältyy veren immunoglobuliini G:n väheneminen, hypogammaglobulinemia.
- Ruokahalun heikentymiseen sisältyy ruokahalun heikentyminen, hypofagia.
- Dehydraatioon sisältyy dehydraatio, hypovolemia.
- Deliriumiin sisältyy delirium, agitaatio, harhaluulo, desorientaatio, hallusinaatio, levottomuus.
- Affektiiviseen häiriöön sisältyy impulsiivinen käytös, mielialan muutos, masennus, paniikkikohtaus.
- Enkefalopatiaan sisältyy enkefalopatia, agrafia, tajunnan tason muutos, amnesia, afasia, afonia, apraksia, kognitiivinen häiriö, sekavuus, tajunnan alentuminen, tarkkaavaisuushäiriö, dysartria, dysgrafia, dyskinesia, dyspraksia, hypersomnia, immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä, letargia, leukoenkefalopatia, tajunnan menetys, muistihäiriö, psyykkisten toimintojen häiriö, mielentilan muutokset, metabolinen enkefalopatia, neurotoksisuus, puheen hitaus, uneliaisuus, puhehäiriö, horros, toksinen enkefalopatia.

- h. Vapinaan sisältyy vapina, pään vapina.
- i. Päänsärkyyn sisältyy päänsärky, epämiellyttävä tuntemus päässä, jännityspäänsärky.
- j. Heitehuimaukseen sisältyy heitehuimaus, asentohuimaus, presynkoope, pyörtyminen, kierto huimaus.
- k. Ataksiaan sisältyy ataksia, tasapainohäiriö, kävelyhäiriö.
- l. Kasvohermoalvaukseen sisältyy kasvohermoalvaus, kasvoalvaus.
- m. Perifeeriseen neuropatiaan sisältyy perifeerinen neuropatia, allodynia, servikaalinen radikulopatia, hyperestesia, hypestesia, lumbaalinen radikulopatia, parestesia, perifeerinen sensorinen neuropatia, pohjehieron halvaus.
- n. Takykardiaan sisältyy takykardia, posturaalinen takykardiaoireyhtymä, sinustakykardia.
- o. Rytmihäiriöön sisältyy rytmihäiriö, eteisvärinä, eteislepatus, eteis-kammiokatkos, bradykardia, oikean puolen haarakatkos, EKG:n pidentynyt QT, lisälyönnit, kohonnut sydämen syke, epäsäännöllinen sydämen syke, sinusbradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, supraventrikulaarinen takykardia, kammioiden rytmihäiriöt, kammiolisälyönnit, kammiotakykardia.
- p. Sydämen vajaatoimintaan sisältyy sydämen vajaatoiminta, akuutti vasemman kammion vajaatoiminta, alentunut ejektiofraktio, stressikardiomyopatia.
- q. Hypotensioon sisältyy hypotensio, hiussuonivuoto-oireyhtymä, diastolinen hypotensio, hypoperfusio, ortostaattinen hypotensio.
- r. Tromboosiin sisältyy tromboosi, kainalolaskimotukos, käsivarren ja pään laskimon tukos, syvä laskimotromboosi, laitteen tukkeutuminen, embolia, kaulalaskimotukos, perifeerinen embolia, perifeerinen iskemia, keuhkoembolia, pernalaskimon tukos, tukos laitteessa.
- s. Yskään sisältyy yskä, limainen yskä, ylähengitysteiden yskäoireyhtymä.
- t. Hengitysvajaukseen sisältyy hengitysvajaus, akuutti hengitysvajaus.
- u. Hypoksiaan sisältyy hypoksia, happisaturaation aleneminen.
- v. Dyspneaan sisältyy dyspnea, räsitushengenahdistus.
- w. Nenätulehdukseen sisältyy allerginen nuha, nenän vuotaminen.
- x. Ripuliin sisältyy ripuli, koliitti, enteriitti.
- y. Vatsakipuun sisältyy vatsakipu, vatsavaivat, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus, dyspepsia, ylävatsavaivat.
- z. Suun kuivumiseen sisältyy suun kuivuminen, huulten kuivuminen.
- aa. Kohonneisiin transaminaasiarvoihin sisältyy transaminaasiarvojen kohoaminen, alaniiniaminotransferaasiarvojen kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvojen kohoaminen, maksaentsyymiarvojen kohoaminen, hypertransaminasemia.
- bb. Hyperbilirubinemiaan sisältyy hyperbilirubinemia, veren bilirubiinin kohoaminen.
- cc. Ihottumaan sisältyy ihottuma, antopaikan ihottuma, dermatiitti, allerginen ihottuma, rakkulainen ihottuma, eryteema, kutina, punoitava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustulaarinen ihottuma, urtikaria.
- dd. Motoriseen häiriöön sisältyy motorinen häiriö, tahattomat lihassupistukset, lihasjäykkyys, lihasspasmit, lihasten spastisuus, lihasvenähdytys, lihasten kireys, lihasnykäykset, lihasheikkous.
- ee. Tuki- ja liikuntaelinten kipuun sisältyy tuki- ja liikuntaelinten kipu, nivelkipu, niveltulehdus, selkäkipu, luukipu, kylkikipu, nivuskipu, rintakehän luusto- ja lihaskipu, lihaskipu, niskakipu, osteoartriitti, raajakipu.
- ff. Munuaisten vajaatoimintaan sisältyy akuutti munuaisvaurio, veren kreatiniiniarvon kohoaminen, munuaisten vajaatoiminta.
- gg. Kuumeeseen sisältyy hypertermia, pyreksia.
- hh. Turvotukseen sisältyy edeema, kasvojen turvotus, yleistynyt turvotus, paikallinen turvotus, sukuelinten turvotus, perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus, turvotus.
- ii. Uupumukseen sisältyy uupumus, astenia, vähentynyt aktiivisuus, huonovointisuus.
- jj. Näköhäiriöihin sisältyy näköhäiriö, hemianopia, näön hämärtyminen, alentunut näöntarkkuus.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Sytokiinien vapautumisoireyhtymä*

Sytokiinien vapautumisoireyhtymää ilmeni 92 %:lla potilaista ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa. Kahdeksalla prosentilla (8 %) oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtanut) sytokiinien vapautumisoireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–12 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 2–58 vuorokautta). Yhdeksänkymmentäyhdeksän prosenttia (99 %) potilaista toipui sytokiinien vapautumisoireyhtymästä. Sytokiinien vapautumisoireyhtymää ei raportoitu normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa ZUMA-7-tutkimuksessa saaneilla potilailla.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymää ilmeni 77 %:lla potilaista ZUMA-5-tutkimuksessa. Kuudella prosentilla (6 %) oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtanut) sytokiinien vapautumisoireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 4 vuorokautta (vaihteluväli: 1–11 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 6 vuorokautta (vaihteluväli: 1–27 vuorokautta). Yhdeksänkymmentäyhdeksän prosenttia (99 %) potilaista toipui sytokiinien vapautumisoireyhtymästä.

Yleisimpiä haittavaikutuksia ( $\geq 20$  %), jotka saattavat liittyä sytokiinien vapautumisoireyhtymään, olivat kuume (89 %), hypotensio (50 %), takykardia (47 %), vilunväristykset (30 %) ja hypoksia

(24 %). Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä sytokiinin vapautumisoireyhtymään, olivat kuume (12 %), hypotensio (5 %), hypoksia (3 %), rytmihäiriö (3 %), sydämen vajaatoiminta (2 %), uupumus (2 %), päänsärky (2 %), takykardia (2 %), sydänpysähdys (1 %), dyspnea (1 %) ja takypnea (1 %). Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

#### *Neurologiset haittavaikutukset*

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 63 %:lla potilaista ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa. Kahdellakymmenellä prosentilla (25 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Neurologista toksisuutta esiintyi 7 vuorokauden kuluessa infuusiosta 75 %:lla potilaista. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 6 vuorokautta (vaihteluväli: 1–133 vuorokautta). Mediaanikesto oli 10 vuorokautta, ja 66 % potilaista toipui kolmen viikon kuluessa infuusiosta.

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 57 %:lla potilaista ZUMA-5-tutkimuksessa. Kuudellatoista prosentilla (16 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Neurologista toksisuutta esiintyi 7 vuorokauden kuluessa infuusiosta 65 %:lla potilaista. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1–177 vuorokautta). Mediaanikesto oli 14 vuorokautta, ja 60 % potilaista toipui kolmen viikon kuluessa infuusiosta.

Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) neurologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (51 %), vapina (28 %) ja delirium (14 %). Potilailla ilmoitettuja vakavia neurologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (18 %), vapina (2 %), delirium (2 %), hemipareesi (1 %) ja kouristukset (1 %). ZUMA-7-tutkimuksessa enkefalopatiaa raportoitiin 49 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 8 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista ja vapinaa 25 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 1 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista.

Muita neurologisia haittavaikutuksia on raportoitu harvemmin kliinisissä tutkimuksissa, ja niitä ovat olleet mm. dysfagia (3 %), myeliitti (0,2 %) ja neliraajahalvaus (0,2 %).

Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

#### *Kuumeinen neutropenia ja infektiot*

Kuumeista neutropeniaa on havaittu 10 %:lla potilaista Yescarta-infuusion jälkeen. Infektioita ilmeni 48 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita) infektioita ilmeni 19 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 infektioita ilmeni 12 %:lla (aiheuttaja tarkemmin määrittelemätön patogeeni), 6 %:lla (aiheuttaja bakteeri) ja 5 %:lla (aiheuttaja virus) potilaista. Yleisimmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttama infektio oli hengitysteissä. ZUMA-7-tutkimuksessa kuumeista neutropeniaa raportoitiin 2 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 27 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista ja virusinfektioita 16 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 5 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista.

Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

#### *Pitkittyneet sytopeniat*

Vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa (mukaan lukien kuumeinen neutropenia) ilmeni 68 %:lla, anemiaa 31 %:lla ja trombositopeniaa 23 %:lla potilaista. Pitkittyntä (edelleen päivänä 30 ilmenevää tai päivänä 30 tai sen jälkeen alkanutta) vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmeni 26 %:lla, trombositopeniaa 12 %:lla ja anemiaa 6 %:lla potilaista. Päivän 93 jälkeen ilmenevää vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa todettiin 24 kuukauden seurannan analyysin kohdalla 11 %:lla, trombositopeniaa 7 %:lla ja anemiaa 3 %:lla potilaista ZUMA-1-tutkimuksessa. ZUMA-7-tutkimuksessa raportoitiin vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa 94 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 51 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista ja vähintään vaikeusasteen 3 trombositopeniaa 26 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 63 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista. Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

#### *Hypogammaglobulinemia*

Hypogammaglobulinemiaa ilmoitettiin 15 %:lla Yescarta-valmisteella hoidetuista potilaista.



Kumulatiivisesti ZUMA-1-tutkimuksessa 36 potilasta 108:sta (33 %) oli saanut laskimonsisäistä immunoglobuliinihoitoa 54 kuukauden analyysin kohdalla, ZUMA-7-tutkimuksessa 28 (16 %) potilasta 170:stä oli saanut laskimonsisäistä immunoglobuliinihoitoa 23,2 kuukauden analyysin kohdalla ja ZUMA-5-tutkimuksessa 33 tutkittavaa 119:stä (28 %) oli saanut laskimonsisäistä immunoglobuliinihoitoa 24 kuukauden seurannan analyysin kohdalla. ZUMA-7-tutkimuksessa raportoitiin immunoglobuliinien vähenemistä 11 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 1 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista. Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

### Immunogeenisuus

Yescarta-valmisteen immunogeenisuutta on arvioitu käyttämällä entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä (ELISA) FMC63:een sitoutuvien vasta-aineiden havaitsemiseen. FMC63 on vasta-aine, josta CD19-CAR on peräisin. ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa yhdellätoista potilaalla 278:sta (4 %) oli positiivinen FMC63-vasta-ainetulos ennen Yescarta-hoitoa, ja ZUMA-7-tutkimuksessa yksi potilas (1 %), jolla oli ennen hoitoa negatiivinen tulos, sai ELISA-seulontatestissä positiivisen tuloksen hoidon jälkeen. Varmistavan solupohjaisen määrittelyn tulokset, joissa hyödynnettiin CAR:n asianmukaisesti laskostettua ja ilmennettyä solunulkoista osaa (ScFV, sarana ja linkkeri), osoittivat, että kaikki Yescarta-hoitoa saaneet potilaat, jotka saivat positiivisen tuloksen ELISA-seulontatestissä, olivat vasta-aineen suhteen negatiivisia kaikkina testiajankohtina. Ei ole näyttöä siitä, että Yescarta-valmisteen alkuvaiheen monistumisen tai säilymisen kinetiikka tai Yescarta-valmisteen teho tai turvallisuus olisi muuttunut näillä potilailla. ZUMA-5-tutkimuksessa 13 potilasta 116:sta (11 %) sai ELISA-seulontatestissä positiivisen tuloksen vasta-aineiden suhteen ennen Yescarta-hoitoa, ja kaksi tutkittavaa, jotka saivat ennen hoitoa negatiivisen tuloksen, sai positiivisen tuloksen hoidon jälkeen. Varmistavan solupohjaisen testin tulokset osoittivat, että kaikki Yescarta-valmisteella hoidetut potilaat, joilla oli ollut ELISA-testissä positiivinen tulos, olivat vasta-ainenegatiivisia ennen hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen.

### Eriytyinen potilasjoukko

On olemassa vain vähän kokemusta Yescarta-valmisteen käytöstä vähintään 75-vuotiaille potilaille. Yleisesti turvallisuus ja teho olivat samanlaisia vähintään 65-vuotiailla ja alle 65-vuotiailla potilailla, jotka saivat Yescarta-hoitoa. Hoitotulokset olivat samanlaisia potilailla, joiden Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 0 tai 1, sekä eri sukupuolilla.

### Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoituihin haittavaikutuksiin kuuluvat status epilepticus (0,3 %), selkäytimen turvotus ja ICAN-oireyhtymä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yescarta-valmisteen yliannostuksen merkeistä ei ole tietoja.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX70

## Vaikutusmekanismi

Yescarta, geneettisesti muunneltuja autologisia T-soluja sisältävä immuunihoitovalmiste, sitoutuu CD19-antigeeniä ilmentäviin syöpäsoluihin ja normaaleihin B-soluihin. Kun CD19-CAR-T-solut tarttuvat CD19-antigeeniä ilmentäviin kohdesoluihin, CD28- ja CD3-zeeta-kostimulaattoridomeenit aktivoivat alavirran puoleiset signaalikaskadit, jotka saavat T-solut aktivoitumaan, proliferoitumaan, erilaistumaan efektorisoluiksi ja erittämään tulehdussytokiineja ja kemokiineja. Tämä tapahtumasarja johtaa CD19-antigeeniä ilmentävien kohdesolujen apoptoosiin ja nekroosiin.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Yescarta-infuusion jälkeen arvioitiin farmakodynaamisia vasteita mittaamalla sytokiiniin, kemokiiniin ja muiden veren molekyylien pitoisuuksien tilapäistä suurenemista 4 viikon aikana. Sytokiinien ja kemokiinien, kuten IL-6:n, IL-8:n, IL-10:n, IL-15:n, TNF- $\alpha$ :n, IFN- $\gamma$ :n ja IL2R $\alpha$ :n, pitoisuudet analysoitiin. Huippupitoisuus havaittiin ensimmäisten 14 vuorokauden aikana infuusion jälkeen, ja pitoisuudet palautuivat lähtötasolle yleensä 28 vuorokauden kuluessa.

Analyysit, joita tehtiin sytokiini- ja kemokiinipitoisuuksien ja sytokiiniin vapautumisoireyhtymän tai neurologisten tapahtumien ilmaantuvuuden välisen yhteyden tunnistamiseksi, osoittivat, että useiden immunomoduloivien ja proinflammatoristen analyttien suurentuneet infuusion jälkeiset pitoisuudet (huippupitoisuus ja AUC 1 kuukauden kohdalla) olivat yhteydessä vähintään vaikeusasteen 3 neurologisiin haittavaikutuksiin ja vähintään vaikeusasteen 3 sytokiiniin vapautumisoireyhtymään ZUMA-1-, ZUMA-7- ja ZUMA-5-tutkimuksissa.

Yescarta-valmisteella on liioitellun voimakkaita ja haitallisia farmakologisia muihin kuin kasvainsoluihin kohdistuvia vaikutuksia kohdesoluissa, joten tilapäistä B-soluaplasiaa on odotettavissa hoidon jälkeen. Niistä 73:sta ZUMA-1-tutkimuksen potilaasta, joista oli arvioitavissa olevia näytteitä lähtötilanteessa, 40 %:lla oli havaittavissa B-soluja; suurimmalla osalla potilaista lähtötilanteessa havaittu B-soluaplasia johtui aiemmista hoidoista. Yescarta-hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla oli havaittavissa B-soluja, oli pienentynyt: 20 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 3 kohdalla ja 22 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 6 kohdalla. B-solujen palautumisen alkaminen havaittiin ensin kuukauden 9 kohdalla, kun 56 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja. Tämä suuntaus B-solujen palautumiseen jatkui ajan myötä siten, että 64 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 18 kohdalla ja 77 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 24 kohdalla. ZUMA-7-tutkimuksessa niistä 141 potilaasta, joista oli arvioitavissa olevia näytteitä lähtötilanteessa, 57 %:lla oli havaittavissa B-soluja. Yescarta-hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla oli havaittavissa B-soluja, oli pienentynyt: 38 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 3 kohdalla ja 41 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 6 kohdalla. B-solujen palautumisen alkaminen havaittiin kuukauden 9 kohdalla, kun 58 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja. Tämä suuntaus B-solujen palautumisessa jatkui ajan myötä siten, että 64 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 18 kohdalla ja 84 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 24 kohdalla. Niistä 113:sta FL-potilaasta, joista oli arvioitavissa olevia näytteitä lähtötilanteessa ZUMA-5-tutkimuksessa, 75 %:lla oli havaittavissa B-soluja. Yescarta-hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla oli havaittavissa B-soluja, oli pienentynyt: 40 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 3 kohdalla. Ajan myötä todettiin B-solujen palautumista, ja 61 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 24 kohdalla. Potilaiden seuranta ei vaadittu sairauden etenemisen jälkeen. Näin ollen suurin osa potilaista, joista oli arvioitavissa olevia näytteitä, sai vasteen.

## Kliininen teho ja turvallisuus

*Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL, PMBCL ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut DLBCL kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen (ZUMA-1-tutkimus)*  
Yhteensä 108 potilasta hoidettiin Yescarta-valmisteella vaiheen 1/2 avoimessa yksihaarisessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton aggressiivinen B-solujen non-Hodgkin-lymfooma. Teho perustui 101 potilaan vaiheen 2 tuloksiin, mukaan lukien histologisesti vahvistettu diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (N = 77), primaarinen välikarsinan

suurisoluinen B-solulymfooma (N = 8) ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (N = 16), WHO:n vuoden 2008 luokituksen perusteella. ZUMA-1-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli tarkemmin määrittelemätöntä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, muita diffuusin suurisoluisten B-solulymfooman alatyyppejä ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfoomaa (HGBL), WHO:n vuoden 2016 luokituksen perusteella. 47 potilaalta arvioitiin MYC-, BCL-2- ja BCL-6 -proteiinien status. 30 potilaalla havaittiin kaksinkertaisesti ilmentyvä diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (sekä MYC- että BCL2-proteiinin yli-ilmentymistä), viidellä havaittiin korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, johon liittyi MYC-, BCL-2- tai BCL-6-geenin uudelleenjärjestymä (kaksois- ja kolmoisosuma), ja kahdella havaittiin korkean maligniteettiasteen tarkemmin määrittelemätön B-solulymfooma. 66 potilasta oli arvioitavissa solualkuperäluokkien (itukeskussoluperäinen [GCB] tai aktivoituneen B-solun tyyppinen [ABC]) osalta. Näistä potilaista 49:llä oli GCB-tyyppi ja 17 potilaalla ABC-tyyppi.

Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat vähintään 18 vuoden ikäisiä ja heillä oli hoitoon reagoimaton sairaus, joka määriteltiin eteneväksi taudiksi tai vakaaksi taudiksi viimeisen hoitolinjan parhaan vasteen perusteella, tai sairauden etenemiseksi 12 kuukauden kuluessa autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen. Potilaat, joiden sairaus reagoi huonosti solunsalpaajahoittoon tai joiden sairaus uusiutui kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältävän hoitolinjan jälkeen, eivät yleensä soveltuneet saamaan hematopoieettista kantasolusiirtoa. Potilaiden oli täytynyt saada aiemmin ainakin CD20-vasta-ainehoitoa ja antrasykliiniä sisältävää hoitoa. Potilaat, joilla oli keskushermoston lymfooma tai jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen kantasolusiirron tai CD19-CAR-hoitoa tai muuta geenimuunneltua T-soluhoidoa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä (kuten kouristuskohtauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia) tai joiden sydämen ejektiofraktio oli alle 50 % tai joiden happisaturaatio huoneilmassa oli alle 92 % tai joilla oli systeemistä immunosuppressiota edellyttävä autoimmuunisairaus. Seurannan mediaanikesto oli 63,1 kuukautta (jatkuu edelleen). Yhteenveto potilaiden demografisista tiedoista on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4: Yhteenveto tutkimuksen ZUMA-1 vaiheen 2 demografisista tiedoista (12 kuukauden analyysi)**

Kategoria	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (ITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 111)	Kaikki hoidetut potilaat (mITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 101)
<i>Ikä (vuotta)</i>		
Mediaani (minimi, maksimi)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Miessukupuoli	69 %	67 %
<i>Rotu</i>		
Valkoihoinen	85 %	86 %
Aasialainen	4 %	3 %
Mustaihoinen	4 %	4 %
<i>ECOG-toimintakykyluokka</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Aiempien hoitojen mediaanimäärä (minimi, maksimi)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Potilaat, joilla oli hoitoon reagoimaton tauti ja jotka olivat saaneet ≥ 2 aiempaa hoitolinjaa	77 %	76 %
Potilaat, joiden tauti oli uusiutunut 1 vuoden sisällä autologisesta kantasolusiirrosta	20 %	21 %
Potilaat, joiden International Prognostic Index -ennusteluokitus oli 3/4	46 %	46 %
Potilaat, joilla taudin levinneisyysaste oli III/IV	85 %	85 %

Yescarta-valmistetta annettiin yhtenä infuusiona tavoiteannoksena  $2 \times 10^6$  CD19-CAR-T-solua/kg lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen, jonka muodostivat 500 mg/m<sup>2</sup> syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabiinia laskimoon 5., 4. ja 3. päivänä ennen Yescarta-hoitoa.

Leukafereesin ja lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon välinen siltahoito solunsalpaajilla ei ollut sallittu. Kaikki potilaat otettiin sairaalahoitoon tarkkailua varten vähintään 7 vuorokauden ajaksi Yescarta-infuusion jälkeen.

Niistä 111 potilaasta, joille tehtiin leukafereesi, 101 sai Yescarta-valmistetta. Yhdeksän potilasta ei saanut hoitoa, pääasiassa etenevän taudin tai vakavien haittatapahtumien vuoksi tutkimukseen mukaanoton jälkeen ja ennen solujen antamista. Yksi potilas 111:stä ei saanut valmistetta valmistuksen epäonnistumisen vuoksi. Mediaaniaika leukafereesistä valmisteen antamiseen oli 17 vuorokautta (vaihteluväli: 14–51 vuorokautta), ja mediaaniaika leukafereesistä infuusioon oli 24 vuorokautta (vaihteluväli: 16–73 vuorokautta). Mediaaniannos oli  $2,0 \times 10^6$  CD19-CAR-T-solua/kg. Hoitoaiepopulaatioksi (ITT-populaatioksi) määritettiin kaikki potilaat, joille tehtiin leukafereesi; muokatuksi hoitoaiepopulaatioksi (mITT-populaatioksi) määritettiin kaikki Yescarta-hoitoa saaneet potilaat.

Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus (ORR). Toissijaiset päätetapahtumat olivat vasteen kesto (DOR), kokonaiselinaika (OS) ja haittatapahtumien vaikeusaste. ORR määriteltiin ennalta tutkittavaksi ensimmäisillä 92:lla hoitoa saaneella potilaalla, ja se oli merkitsevästi suurempi kuin ennalta määritelty 20 % ( $p < 0,0001$ ).

Primaarianalyysissä, joka perustui muokattuun hoitoaiepopulaatioon (mITT-populaatioon (vähintään 6 kuukauden pituinen seuranta), ORR oli 72 % ja täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden (CR) osuus oli 51 % riippumattoman arviointiryhmän arvioimana. 12 kuukauden seuranta-analyysissä (taulukko 5) ORR oli 72 % ja CR-osuus 51 %. Mediaaniaika vasteeseen oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–6,3 kuukautta). Vasteen kesto (DOR) oli pidempi potilailla, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, verrattuna potilaisiin, joiden paras vaste oli osittainen vaste (PR). Niistä 52 potilaasta, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, 7 potilaalla oli vakaa tauti ja 9 potilaalla todettiin aluksi kasvaimen arvioinnissa osittainen hoitovaste, joka muuttui täydelliseksi hoitovasteeksi vasta 6,5 kuukauden kuluttua. Molempien alatyypin, primaarisen välikarsinan B-solulymfooman ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saaneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, ORR-tulos oli 88 % ja CR-osuus oli edellisellä alatyypillä 75 % ja jälkimmäisellä 56 %. Hoitoaiepopulaation 111 potilaalla ORR oli 66 % ja CR 47 %. Muut tulokset olivat yhdenmukaisia muokatun hoitoaiepopulaation tulosten kanssa.

24 kuukauden seuranta-analyysissä, joka perustui muokattuun hoitoaiepopulaatioon (tulokset riippumattomalta arviointiryhmältä), ORR-osuus oli 74 % ja CR-osuus 54 %. Mediaaniaika vasteeseen oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–12,2 kuukautta). Vasteen kesto oli pidempi potilailla, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, verrattuna potilaisiin, joiden paras vaste oli osittainen vaste (taulukko 5). Niistä 55 potilaasta, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, 7 potilaalla oli vakaa tauti ja 10 potilaalla todettiin aluksi kasvaimen arvioinnissa osittainen hoitovaste, joka muuttui täydelliseksi hoitovasteeksi vasta 12 kuukautta Yescarta-infuusion jälkeen. Vasteen keston mediaania ja kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu (taulukko 5). 36 kuukauden analyysissä (seuranta-ajan mediaani tutkimuksessa 39,1 kuukautta) kokonaiselinajan mediaani oli 25,8 kuukautta, ja 47 potilasta (47 %\*) oli edelleen elossa. 48 kuukauden analyysissä (seuranta-ajan mediaani tutkimuksessa 51,1 kuukautta) kokonaiselinajan mediaani oli 25,8 kuukautta, ja 43 potilasta (44 %\*) oli edelleen elossa. 60 kuukauden analyysissä (seuranta-ajan mediaani tutkimuksessa 63,1 kuukautta) kokonaiselinajan mediaani oli 25,8 kuukautta, ja 42 potilasta (43 %\*) oli edelleen elossa.

\* Kaplan–Meier-estimaatit olivat 3 vuoden elossaololuvulle 47 %, 4 vuoden elossaololuvulle 44 % ja 5 vuoden elossaololuvulle 43 %.

ZUMA-1-tutkimuksen vaiheessa 1 hoidettiin 7 potilasta. Viisi potilasta sai hoitovasteen, mukaan lukien 4 täydellistä hoitovastetta. 12 kuukauden seuranta-analyysissä 3 potilaalla oli edelleen täydellinen hoitovaste 24 kuukautta Yescarta-infuusion jälkeen. 24 kuukauden seuranta-analyysissä näillä 3 potilaalla oli edelleen täydellinen hoitovaste 30–35 kuukautta Yescarta-infuusion jälkeen.

**Taulukko 5: Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista ZUMA-1-tutkimuksen vaiheesta 2**

Luokka	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (ITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 111)		Kaikki hoidetut potilaat (mITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 101)	
	12 kuukauden analyysi	24 kuukauden analyysi	12 kuukauden analyysi	24 kuukauden analyysi
ORR (%) [95 %:n luottamusväli]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Vasteen kesto <sup>a</sup> , mediaani (vaihteluväli) kuukausina	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Vasteen kesto <sup>a</sup> , CR, mediaani (vaihteluväli) kuukausina	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Kokonaiselinaika (OS), mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8, NE)
6 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	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 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	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 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	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 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	47,7 (38,2, 56,7)	Ei oleellinen	50,5 (40,4, 59,7)

NE = Ei arvioitavissa (ei saavutettu)

a. Vasteen kesto sensuroitiin kantasolusiirron hetkellä niiltä potilailta, joilla oli vaste kantasolusiirron saadessaan. Huomaus: 12 kuukauden analyysin mediaaniseuranta-aika oli 15,1 kuukautta. 24 kuukauden analyysin mediaaniseuranta-aika oli 27,1 kuukautta. Kokonaiselinaika viittaa aikaan leukaferesipäivästä (ITT) tai Yescarta-infuusiosta (mITT) kuolemaan mistä tahansa syystä.

### SCHOLAR-1

Retrospektiivinen, potilastason yhdistetty lopputulostapahtumien analyysi hoitoon reagoimatonta aggressiivista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla (N = 636) (Crump ym. 2017) toteutettiin ennalta määritellyn 20 %:n vertailuvasteosuuden ja ZUMA-1-tutkimuksen tulosten tulkinnan historiallisen kontekstin vahvistamiseksi. Analyysi sisälsi potilaat, jotka eivät olleet saaneet vastetta (vakaa tauti tai etenevä tauti) viimeiseen hoitolinjaan tai joilla sairaus oli uusiutunut 12 kuukauden kuluessa autologisesta kantasolusiirrosta. Vaste ja elossaolo normaalin hoitokäytännön mukaisen hoidon jälkeen arvioitiin. Objektiiivisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 26 % (95 %:n luottamusväli [21, 31]) ja täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 7 % (95 %:n luottamusväli [3, 15]), ja kokonaiselinajan mediaani oli 6,3 kuukautta.

### DLBCL ja HGBL, kun tauti on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan (ZUMA-7)

Yescarta-valmisteen teho ja turvallisuus aikuisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisolulinen B-solulymfooma (LBCL), osoitettiin vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (ZUMA-7). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pääasiassa todettu DLBCL:n ja HGBL:n alatyyppejä WHO:n vuoden 2016 luokituksen mukaisesti, ja kaikki potilaat olivat saaneet ensilinjan hoitona rituksimabia ja antrasykliinipohjaista solunsalpaajahoidoa. Yhteensä 359 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan kertainfuusio Yescarta-valmistetta tai normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa (määritelty seuraavasti: 2 tai 3 sykliä normaalin hoitokäytännön mukaista kemoimmunoterapiaa [R-ICE, R-DHAP tai R-DHAX, R-ESHAP tai R-GDP], jota seurasi suuriannoksinen hoito ja autologinen kantasolusiirto potilailla, joilla oli saavutettu vaste). Satunnaistaminen ositettiin ensilinjan hoidon vasteen (primaaristi hoitoon vastaamaton vs. uusiutuminen  $\leq$  6 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta vs. uusiutuminen  $>$  6 ja  $\leq$  12 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta) ja seulontahetkellä arvioidun toisen linjan hoidon ikäkorjatun IPI-pistemäärän (International Prognostic Index; 0–1 vs. 2–3) mukaan. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joille oli aiemmin tehty hematologisten kantasolujen siirto, joilla oli havaittavia pahanlaatuisia soluja selkäydinnesteessä tai aivometastaaseja, joiden Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakykyluokka (ECOG) oli vähintään 2 tai joiden anamneesissa oli keskushermoston lymfooma. Potilaat, joilla oli aktiivisia tai vakavia infektioita, suljettiin pois. Potilaat, joilla oli

yksinkertainen virtsatieinfektio tai komplisoitumaton bakteeriperäinen nielutulehdus, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen, jos he vastasivat aktiiviseen hoitoon.

Yescarta annettiin lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen laskimoon kertainfuusiona tavoiteannoksena  $2 \times 10^6$  CD19-CAR-T-solua/kg (enimmäisannos:  $2 \times 10^8$  solua). Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon muodostivat  $500 \text{ mg/m}^2$  syklofosfamidia laskimoon ja  $30 \text{ mg/m}^2$  fludarabiinia laskimoon, ja molemmat näistä annettiin 5., 4. ja 3. päivänä ennen Yescarta-hoitoa. Leukafereesin ja lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon välissä voitiin antaa tautiprosessiin vaikuttamattomana siltahoitona vain kortikosteroideja potilaille, joiden tautitaakka oli suuri seulonnan yhteydessä.

Koko tutkimuspopulaatiossa mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli: 21–81 vuotta); 66 % oli miehiä ja 83 % valkoihoisia. Seitsemälläkymmenelläneljällä prosentilla potilaista oli primaarinen hoitoon vastaamaton LBCL ja 26 %:lla potilaista tauti oli uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta. Potilailla toisen linjan hoidon ikävakioitu IPI-pistemäärä oli 0–1 (55 %) tai 2–3 (45 %) ja ECOG-toimintakykyluokka 0 (54 %) tai 1 (46 %). Tutkimuksen keston mediaani oli 24,9 kuukautta.

Yescarta-haaran ja normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haaran potilaat luokiteltiin seuraavasti: DLBCL, tarkemmin määrittelemätön / tarkempi luokittelu ei mahdollinen (Yescarta: 126 potilasta, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito: 120 potilasta); follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut DLBCL (Yescarta: 19 potilasta, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito: 27 potilasta); korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, johon liittyi MYC-, BCL-2- tai BCL-6-geenin uudelleenjärjestymä (kaksois- ja kolmoisosuma) (Yescarta: 31 potilasta, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito: 25 potilasta) tai määrittelemätön korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (1 potilas normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneessa haarassa); muut tutkittavat luokiteltiin ryhmiin ”ei vahvistettu”, ”puuttuu” tai ”muu”.

Yescarta-hoitoon satunnaistetuista 180 potilaasta 178:lle tehtiin leukafereesi ja 170:lle annettiin Yescarta-hoitoa. Hoidetuista potilaista 60 (33 %) sai siltahoitona kortikosteroidihoitoa. Valmistus ei epäonnistunut yhdessäkään tapauksessa. Kahdeksan potilasta (4 %) jätettiin hoitamatta leukafereesin jälkeen, mikä johtui pääasiassa taudin etenemisestä, vakavista haittapahtumista tai kuolemasta. Mediaaniaika leukafereesistä valmisteen vapauttamiseen oli 13 vuorokautta (vaihteluväli: 10–24 vuorokautta) ja leukafereesistä Yescarta-infuusion 26 vuorokautta (vaihteluväli: 16–52 vuorokautta). Mediaaniannos oli  $2,0 \times 10^6$  CD19-CAR-T-solua/kg. Kaikkia 170:tä Yescartaa saanutta potilasta seurattiin terveydenhuollon hoitoyksikössä vähintään 7 päivän ajan. Normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon satunnaistetuista 179 potilaasta 36 % sai suuriannoksista hoitoa ja autologisen kantasolusiirron ja 56 % potilaista sai solupohjaista immuunihoidoa sen jälkeen, kun normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon satunnaistamisen jälkeen ei saatu vastetta tai tauti uusiutui.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elossaolo (EFS), joka määritettiin sokkoutetun keskitetyn arvioinnin perusteella. Taulukossa 6 on esitetty yhteenveto tehoa koskevista tuloksista koko populaatiossa, ja kuvassa 1 on esitetty EFS-tuloksia koskeva Kaplan–Meier-käyrä. 24 kuukauden kohdalla EFS oli 40,5 % [95 %:n luottamusväli: 33,2, 47,7] Yescarta-haarassa ja 16,3 % (95 %:n luottamusväli: 11,1, 22,2] normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haarassa. Etenemättömyysajan (PFS) mediaani Yescarta-haarassa oli 14,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,4, ei arvioitavissa) verrattuna 3,7 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 2,9, 5,3) normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haarassa (vaarasuhde: 0,490 [95 %:n luottamusväli: 0,368, 0,652]). Tehon todettiin olevan yhdenmukainen valituissa alaryhmissä, joiden muodostamisperusteisiin kuuluivat vaste ensilinjan hoitoon, toisen linjan hoidon ikävakioitu IPI-pistemäärä, ECOG-toimintakykyluokka, ikä, lymfooman status kaksinkertaisen ilmentymisen suhteen ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman alatyypin. EFS-tulosten primaarianalyysin yhteydessä tehdyssä ennalta määritellyssä välianalyysissä kokonaiselinaikaa koskevat tiedot eivät olleet valmiita. Potilailla, joilla oli keskuslaboratorion mukaan korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, Yescarta paransi EFS-tuloksia verrattuna normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon (vaarasuhde: 0,285 [95 %:n luottamusväli: 0,137, 0,594]). Yescarta-hoitoa saaneiden potilaiden ORR-osuus oli 81 % (95 %:n luottamusväli: 62,5 %, 92,5 %) ja CR-osuus oli 68 % (95 %:n luottamusväli: 48,6 %, 83,3 %), kun

vastaavat osuudet normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haarassa olivat 42 % (95 %:n luottamusväli: 23,4 %, 63,1 %) ja 23 % (95 %:n luottamusväli: 9,0 %, 43,6 %).

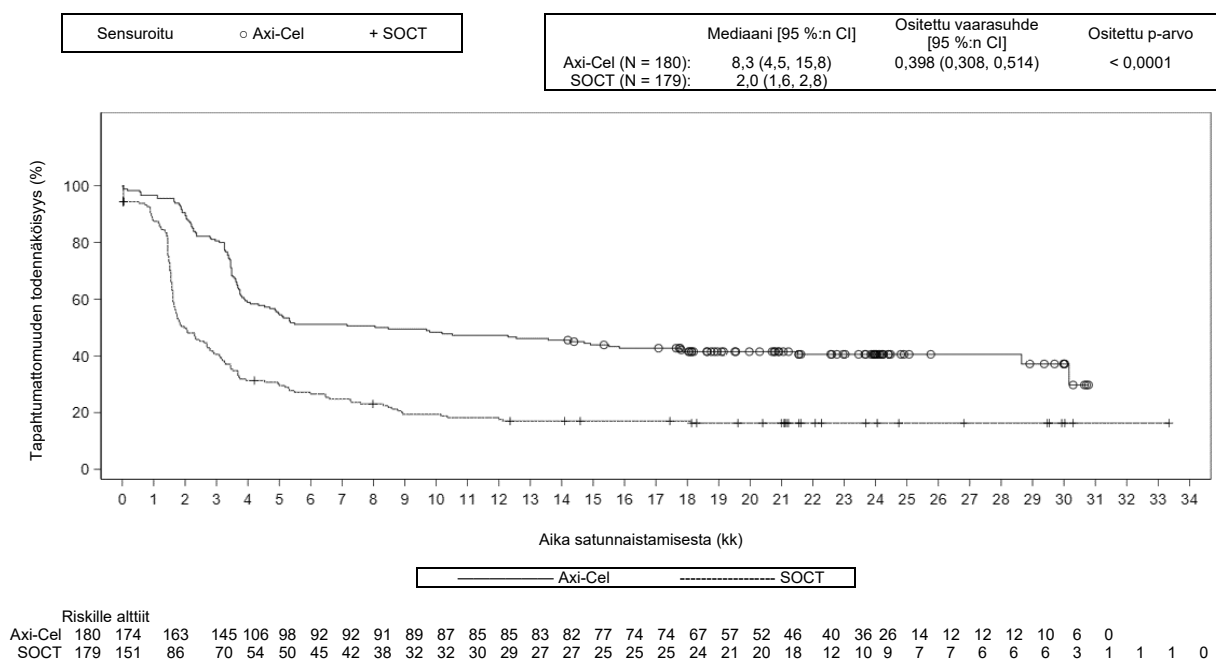
**Taulukko 6. Yhteenveto ZUMA-7-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista (primaarianalyysi)**

	<b>Yescarta N = 180</b>	<b>Normaalin hoitokäytännön mukainen hoito N = 179</b>
<b>Tapahtumavapaa elossaoloaika</b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	108 (60)	144 (80)
Mediaani, kuukausia [95 %:n CI] <sup>a</sup>	8,3 [4,5, 15,8]	20 [1,6, 2,8]
Ositettu vaarasuhde [95 %:n CI]	0,398 [0,308, 0,514]	
Ositettu log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
<b>Objektiivinen vaste (%) [95 %:n CI]</b>	83 [77,1, 88,5]	50 [42,7, 57,8]
Kerrosuhde [95 %:n CI]	5,31 [3,08, 8,90]	
Ositettu CMH-testin p-arvo	< 0,0001	
Täydellinen vaste (%)	65 [57,6, 71,9]	32 [25,6, 39,8]
Osittainen vaste (%)	18 [13,0, 24,8]	18 [12,6, 24,3]

CI, luottamusväli; CMH, Cochran–Mantel–Haenszel.

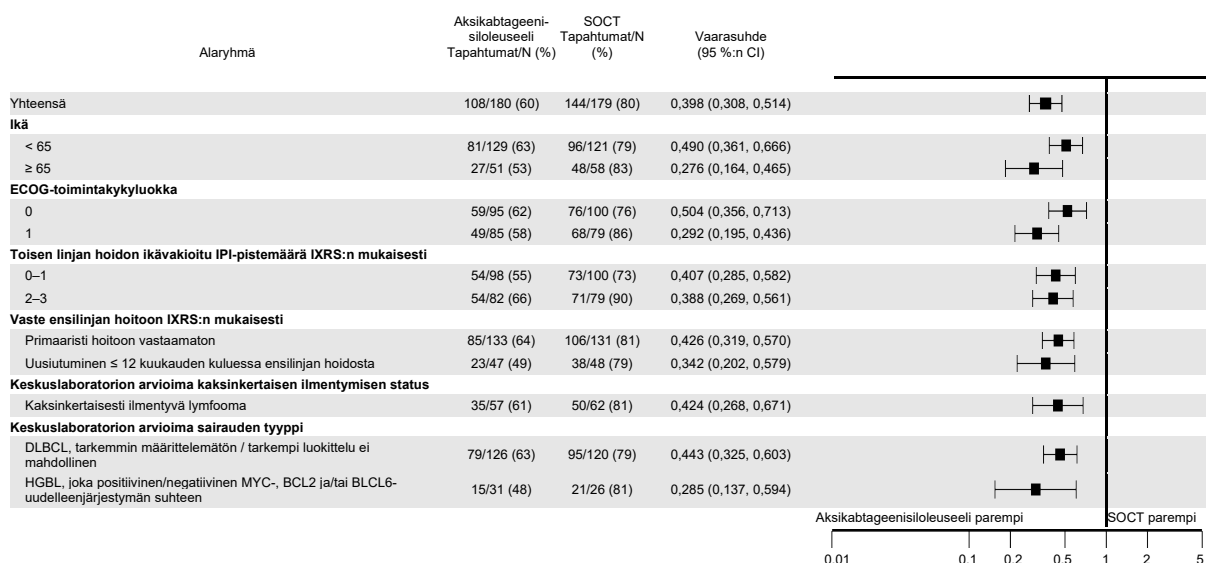
a. Kaplan–Meier-menetelmä.

**Kuva 1. Kaplan–Meier-kuvaaja tapahtumavapaasta elossaolosta ZUMA-7-tutkimuksessa**



Axi-Cel, aksikabtageenisiloleuseeli; SOCT, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito.

**Kuva 2. ZUMA-7-tutkimuksen valittujen alaryhmien tapahtumavapaan elossaolon metsikkökuvio**



CI, luottamusväli; IXRS, interaktiivinen ääni-/verkkopohjainen vastausjärjestelmä; SOCT, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito.

Keskuslaboratorio vahvisti tautityypin 303 potilaalla 359:stä. Muut potilaat keskuslaboratorio luokitteli seuraavasti: ”ei vahvistettu”, ”puuttuu” tai ”muu”.

### *Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen (ZUMA-5-tutkimus)*

Yescarta-valmisteen tehoa ja turvallisuutta follikulaarista lymfoomaa sairastavilla aikuisilla potilailla tutkittiin vaiheen 2 yksiaaraisessa avoimessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma WHO:n vuoden 2016 luokituksen perusteella.

Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat vähintään 18-vuotiaita ja heillä oli hoitoon reagoimaton tauti vähintään kahden aikaisemman hoitolinjan jälkeen. Aikaisempaan hoitoon oli täytynyt kuulua monoklonaalinen CD20-vasta-aine yhdessä alkyloivan aineen kanssa (pelkkää CD20-vasta-ainehoittoa ei otettu huomioon soveltavuuteen riittäviä hoitolinjoja laskettaessa). Potilaat, joilla oli vakaa tauti (SD) ilman relapsia > 1 vuoden kuluttua viimeisimmän hoidon päättymisestä, eivät soveltuneet tutkimukseen. Potilaat, joilla oli keskushermoston lymfooma tai jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen kantasolusiirron tai CD19-CAR-hoitoa tai muuta geenimuunneltua T-soluhoitoa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä (kuten kouristuskohtauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia) tai joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli alle 50 % tai joiden happisaturaatio huoneilmassa oli alle 92 % tai joilla oli systeemistä immunosuppressiota edellyttävä autoimmuunisairaus. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen tai vakava infektio ja potilaat, joilla oli maligniteettiasteen 3b follikulaarinen lymfooma. Seurannan todellinen mediaanikesto oli 25,9 kuukautta (vaihteluväli 0,3–44,3 kuukautta, jatkuu edelleen). Yhteenvedo potilaiden demografisista tiedoista on esitetty taulukossa 7.

Primaarianalyysin ajankohtana tutkimukseen oli otettu yhteensä 122 FL-potilasta (joille *leukafereesi* oli tehty), mukaan lukien 75 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa. Primaarianalyysin tiedonkeruun katkaisupäivän ja 24 kuukauden seurannan tiedonkeruun katkaisupäivän välisenä aikana uusia follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita ei otettu tutkimukseen eikä hoidettu Yescarta-valmisteella.



**Taulukko 7: Yhteenveto ZUMA-5-tutkimuksen follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden demografisista tiedoista (24 kuukauden analyysi)**

Luokka	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi (N = 122)	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi ja joille oli annettu vähintään 3 hoitolinjaa (N = 75*)
<i>Ikä (vuotta)</i>		
Mediaani (minimi, maksimi)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Miessukupuoli	60 %	63 %
<i>Rotu</i>		
Valkoihoinen	93 %	93 %
Aasialainen	2 %	4 %
Mustaihoinen	2 %	1 %
<i>ECOG-toimintakykyluokka</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Suuri tuumorimassa GELF-kriteereillä arvioituna	52 %	57 %
Aikaisempien hoitojen mediaanimäärä (minimi, maksimi)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Potilaat, joilla oli hoitoon reagoimaton tauti ja jotka olivat saaneet ≥ 2 aikaisempaa hoitolinjaa	30 %	24 %
Potilaat, joilla taudin levinneisyysaste oli III/IV	86 %	86 %
Potilaat, joille oli aiemmin tehty autologinen kantasolusiirto	25 %	29 %
Aikaisempi hoito PI3K-estäjällä	26 %	40 %
Aika ensimmäisestä CD20-vasta-aineen ja solunsalpaajan yhdistelmähoidosta relapsiin < 24 kuukautta	54 %	51 %

\* Kaikki potilaat, joilla oli paikallisesti vahvistettu diagnoosi, mukaan lukien 60 potilasta, joilla oli keskitetysti vahvistettu diagnoosi. Niiden potilaiden määrät, joille oli tehty leukaferesi (n = 75) ja jotka oli hoidettu (n = 73).

Yescarta annettiin laskimoon kertainfuusiona tavoiteannoksena  $2 \times 10^6$  CD19-CAR-T-solua/kg lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen. Solunsalpaajahoidon muodostivat 500 mg/m<sup>2</sup> syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabiinia laskimoon, ja molemmat näistä annettiin 5., 4. ja 3. päivänä ennen Yescarta-hoitoa. Kaikki potilaat olivat sairaalassa tarkkailua varten vähintään 7 päivää Yescarta-infusion jälkeen. Yescarta-hoidon anto ja seuranta olivat samanlaiset ZUMA-5- ja ZUMA-1-tutkimuksissa.

Primaarianalyysi tehtiin, kun vähintään 80:n peräkkäin mukaan otetun FL-potilaan seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta ensimmäisestä vasteen arviosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus (ORR). Toissijaiset päätetapahtumat olivat täydellisen hoitovasteen (CR) saavuttaneiden osuus, ORR ja CR potilailla, jotka olivat saaneet vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa, vasteen kesto (DOR), kokonaiselinaika (OS), etenemättömyysaika (PFS) ja haittatapahtumien ilmaantuvuus. Kolmea niistä 122:sta FL-potilaasta, jotka olivat tutkimuksessa mukana primaarianalyysin aikana, ei hoidettu, pääasiassa tutkimukseen soveltumattomuuden takia tai koska ennen hoitoa joko potilaalla todettiin täydellinen vaste tai potilas kuoli.

24 kuukauden seurannan analyysi tehtiin, kun vähintään 80:tä FL-potilasta oli seurattu vähintään 24 kuukautta infuusion jälkeen.

24 kuukauden seurannan analyysiin mennessä tutkimuksessa ei enää ollut tehty leukaferesiä eikä annettu Yescarta-hoitoa uusille potilaille. Valmistuksessa ei tapahtunut epäonnistumisia. Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen antamiseen oli 12 vuorokautta (vaihteluväli: 10–37 vuorokautta), leukaferesistä valmisteen toimitukseen 17 vuorokautta (vaihteluväli: 13–72 vuorokautta) ja

leukaferesistä Yescarta-infuusioon 27 vuorokautta (vaihteluväli: 19–330 vuorokautta). Mediaaniannos oli  $2,0 \times 10^6$  CD19-CAR-T-solua/kg. Primaarianalyysin tiedonkeruun katkaisupäivän kohdalla tutkimukseen oli otettu 122 FL-potilasta. Niillä 75:llä mukaan otetulla FL-potilaalla, joille oli annettu vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa, ORR oli 91 % ja CR-vasteiden osuus oli 77 %.

24 kuukauden seurannan analyysissä olivat mukana tutkimukseen otetut 122 FL-potilasta, joista 119:ää hoidettiin Yescarta-valmisteella. Tutkimukseen otetuista 122 potilaasta 75 oli saanut vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa, ja heillä ORR oli 91 % ja CR-vasteiden osuus 77 %. Mediaaniaika vasteeseen oli 1 kuukausi (vaihteluväli: 0,8–3,1 kuukautta), vasteen keston (DOR) mediaani oli 38,6 kuukautta, ja kuukauden 24 kohdalla vaste oli säilynyt 62 %:lla vasteen saaneista. Niistä 75:stä FL-potilaasta, jotka olivat saaneet vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa, 29 saavutti aluksi osittaisen vasteen (PR), ja heistä 19 saavutti myöhemmin täydellisen vasteen (CR). Alaryhmäanalyysiin kuului ORR potilailla, joilla oli hoitoon reagoimaton tauti (88 %), FLIPI-pisteet  $\geq 3$  (94 %), suuri kasvaintaakka (91 %), taudin etenemistä 24 kuukauden kuluessa ensimmäisestä immunoterapiasta (89 %) ja taustalla aikaisempi hoito PI3K-estäjällä (90 %). Taulukossa 8 on yhteenvedo tärkeimmistä teho koskevista tuloksista FL-potilailla, joille oli annettu vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa.

**Taulukko 8. Yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista kaikilla ZUMA-5-tutkimukseen otetuilla FL-potilailla, joille oli annettu vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa (24 kuukauden analyysi)**

Luokka	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi (ITT) N = 75*
ORR <sup>a</sup> , (%) [95 %:n luottamusväli]	91 % (82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Vasteen kesto <sup>b</sup> , mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] (vaihteluväli)	38,6 (24,7, ei arvioitavissa) (0,0, 38,6)
Jatkuva vaste (n)	42
Jatkuvien vasteiden osuus <sup>b</sup> , % [95 %:n luottamusväli]	
12 kuukautta	79,5 (67,2, 87,6)
18 kuukautta	75,5 (62,5, 84,6)
24 kuukautta	67,6 (52,7, 78,7)

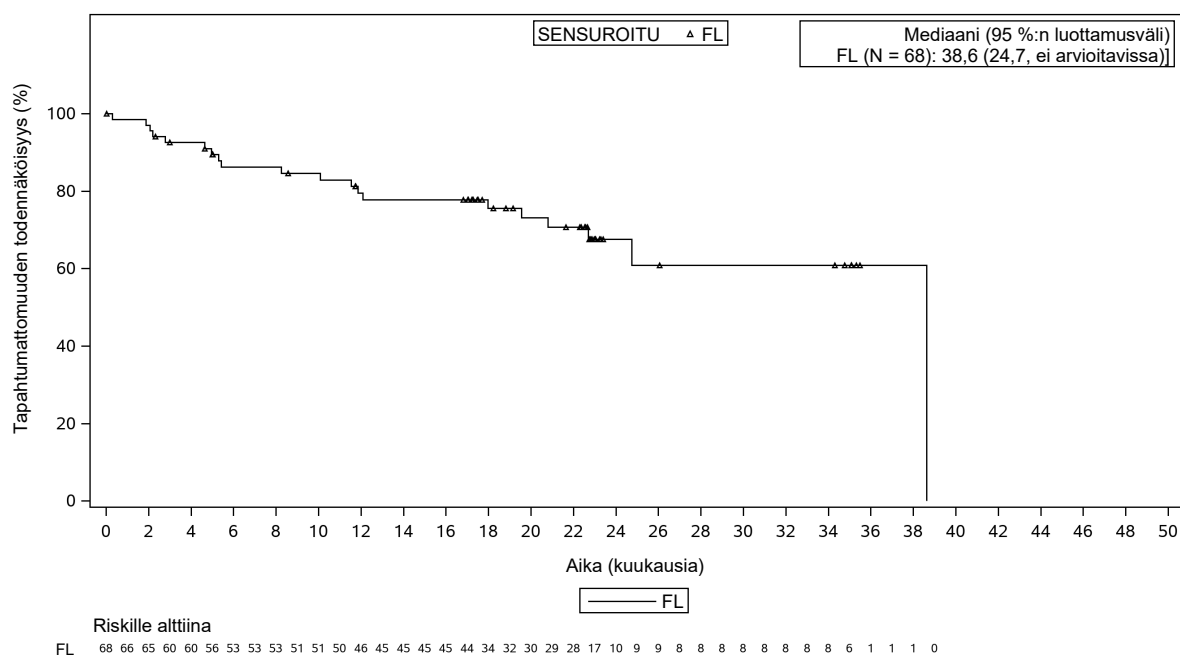
ORR, objektiivinen vaste; CR, täydellinen vaste; PR, osittainen vaste.

a. International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014) -luokituksen mukaan, riippumattoman radiologian arviointikomitean arvioimana.

b. Mitattu ensimmäisen objektiivisen vasteen päivämäärästä taudin etenemisen tai kuoleman päivämäärään.

\* Kaikki potilaat, joilla oli paikallisesti vahvistettu diagnoosi, mukaan lukien 60 potilasta, joilla oli keskitetysti vahvistettu diagnoosi. Niiden potilaiden määrät, joille oli tehty leukaferesi (n = 75) ja jotka oli hoidettu (n = 73).

**Kuva 3 Kaplan–Meier-kuvaaja vasteen kestosta kaikilla potilailla, joille tehtiin leukaferesi; potilaat, joilla oli objektiivinen hoitovaste (FL-potilaat, joille oli annettu vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa, 24 kuukauden analyysi, riippumaton arviointiryhmä)**



#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Yescarta-valmisteen käytöstä kypsien B-solukasvainten hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Yescarta-valmiste koostuu ihmisen autologisista T-soluista. Odotettavissa olevat aineenvaihdunta- tuotteet ovat normaaleilla mekanismeilla syntyviä tyypillisiä solujen hajoamistuotteita. Näin ollen infuusiona annettujen CAR-T-solujen odotetaan poistuvan ajan myötä.

### Solujen kinetiikka

Yescarta-infuusion jälkeen CD19-CAR-T-solut monistuivat aluksi nopeasti, minkä jälkeen niiden määrä aleni lähelle lähtötasoa 3 kuukaudessa. CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuudet esiintyivät ensimmäisten 7–14 vuorokauden kuluessa Yescarta-infuusion jälkeen. Iällä (vaihteluväli: 21–80 vuotta) ja sukupuolella ei ollut merkittävää vaikutusta Yescarta-valmisteen AUC-arvoihin ja huippupitoisuuksiin.

ZUMA-1-tutkimuksen potilailla CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani veressä oli 38,3 solua/ $\mu$ l (vaihteluväli: 0,8 – 1 513,7 solua/ $\mu$ l). Yhden (1) kuukauden kuluttua pitoisuuden mediaani oli laskenut tasolle 2,1 solua/ $\mu$ l (vaihteluväli: 0–167,4 solua/ $\mu$ l) ja kolmen (3) kuukauden kuluttua tasolle 0,4 solua/ $\mu$ l (vaihteluväli: 0–28,4 solua/ $\mu$ l) Yescarta-infuusion jälkeen. ZUMA-7-tutkimuksen potilailla CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani veressä oli 25,84 solua/ $\mu$ l (vaihteluväli: 0,04 – 1 173,25 solua/ $\mu$ l), ja solujen määrä pieneni arvioitavissa olevilla potilailla lähes lähtötasolle 3 kuukaudessa (0,35 solua/ $\mu$ l; vaihteluväli: 0,00–28,44 solua/ $\mu$ l), mutta soluja oli edelleen havaittavissa 12 potilaalla 30:stä arvioitavissa olevasta potilaasta 24 kuukautta hoidon jälkeen.

ZUMA-5-tutkimuksen potilailla, joilla oli follikulaarinen lymfooma, CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani veressä oli 37,6 solua/ $\mu$ l (vaihteluväli: 0,5 – 1 415,4 solua/ $\mu$ l). Mediaaniaika CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuteen veressä oli 8 vuorokautta infuusion jälkeen.

(vaihteluväli: 8–371 vuorokautta). CD19-CAR-T-solujen pitoisuudet laskivat kuukauteen 3 mennessä lähelle taustapitoisuuksia siten, että mediaani oli 0,3 solua/ $\mu$ l (vaihteluväli: 0–15,8 solua/ $\mu$ l).

ZUMA-1-tutkimuksen potilailla CD19-CAR-T-solujen lukumäärä veressä korreloi objektiiviseen hoitovasteeseen (täydellinen tai osittainen vaste). CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani oli vasteen saaneilla (N = 71) 216 % suurempi verrattuna vastaavaan pitoisuuden mediaaniin potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (N = 25) (43,6 solua/ $\mu$ l vs. 20,2 solua/ $\mu$ l). AUC<sub>0-28</sub>-arvon mediaani oli vasteen saaneilla potilailla (N = 71) 253 % vastaavasta tasosta potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (N = 25) (562,0 vrk  $\times$  solua/ $\mu$ l vs. 222,0 vrk  $\times$  solua/ $\mu$ l).

ZUMA-7-tutkimuksen potilailla CD19-CAR-T-solujen lukumäärä veressä korreloi objektiiviseen hoitovasteeseen (täydellinen tai osittainen vaste). CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani oli vasteen saaneilla (n = 142) noin 275 % suurempi verrattuna vastaavaan pitoisuuden mediaaniin potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (n = 20) (28,9 solua/ $\mu$ l vs. 10,5 solua/ $\mu$ l). AUC<sub>0-28</sub>-arvon mediaani oli vasteen saaneilla potilailla (n = 142) noin 417 % suurempi verrattuna vastaavaan tasoon potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (n = 20) (292,9 vrk  $\times$  solua/ $\mu$ l vs. 70,1 vrk  $\times$  solua/ $\mu$ l).

ZUMA-5-tutkimuksen potilailla, joilla oli follikulaarinen lymfooma, CD19-CAR-T-solujen lukumäärän huippupitoisuuksien mediaani vasteen saaneilla (n = 112) oli 38,0 solua/ $\mu$ l ja niillä, jotka eivät saaneet vastetta (n = 5), 31,3 solua/ $\mu$ l. AUC<sub>0-28</sub>-arvon mediaani oli 454,8 solua/ $\mu$ l  $\cdot$  vrk vasteen saaneilla ja 247,1 solua/ $\mu$ l  $\cdot$  vrk niillä, jotka eivät saaneet vastetta.

Tutkimuksia Yescarta-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole tehty.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yescarta-valmiste koostuu geneettisesti muunnelluista ihmisen T-soluista, eikä siksi ole olemassa edustavia määryksiä *in vitro* tai malleja *ex vivo* tai *in vivo*, jotka voisivat täsmällisesti kuvata tämän ihmisperäisen valmisteen toksikologisia piirteitä. Siksi ei ole tehty konventionaalisia lääkekehityksessä käytettäviä toksisuutta koskevia tutkimuksia.

Yescarta-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Yescarta-valmisteella ei ole tehty tutkimuksia, joilla arvioitaisiin sen vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta)  
Natriumkloridi  
Ihmisen albumiini

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kestoaika

1 vuosi

Yescarta-valmiste säilyy sulatuksen päätyttyä enintään 3 tuntia huoneenlämpötilassa (20–25 °C). Yescarta-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa sulatuksen päättymisestä, eikä Yescarta-valmisteen kokonaisinfuusioaika saa ylittää 30 minuuttia.

### 6.4 Säilytys

Yescarta-pussi on säilytettävä nestetyyppihöyryssä ( $\leq -150$  °C) ja valmiste täytyy säilyttää pakastettuna, kunnes potilas on valmis hoitoa varten. Näin varmistetaan, että saatavilla on elinkelpoisia eläviä autologisia soluja annettavaksi potilaalle. Ei saa pakastaa uudelleen sulatuksen jälkeen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Etyleeni-vinyylasettaattikryosäilytyspussi, jossa on sulkimella varustettu lisäysletku ja kaksi käytettävissä olevaa läpäistävää porttia. Pussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

Yksi kryosäilytyspussi on yksittäispakattu kuljetuskoteloon.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säteilytys saattaa inaktivoida valmisteen.

#### Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Yescarta-valmiste on kuljetettava hoitoyksikön sisällä suljetuissa, hajoamattomissa, vuotamattomissa säiliöissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Yescarta-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

#### Valmistelu ennen infuusion antamista

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys (henkilötunnus) vastaa Yescarta-metallikotelon potilastunnisteita.
- Yescarta-pussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan henkilötunnus on vahvistettu, poista Yescarta-pussi metallikotelosta.
- Tarkista, että metallikotelon etiketin potilastiedot vastaavat pussin etiketin tietoja.
- Tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi ei ole ehjä, noudata paikallista ohjeistusta ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelystä (tai ota välittömästi yhteyttä Kiteen).

#### Sulattaminen

- Pakkaa infuusiopussi toisen pussin sisään.
- Sulata Yescarta-valmistetta noin 37 °C:ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Yescarta-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.

- Sulattamisen jälkeen Yescarta-valmiste säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia. Yescarta-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa siitä, kun valmiste on täysin sulanut.

### Antaminen

- Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.
- Tosilitsumabia ja ensiapuvälineitä on oltava saatavilla ennen infuusion antamista ja seurantajakson aikana. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infuusiota täytyy olla käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Yescarta-valmisteen antamiseen suositellaan keskuslaskimoyhteyttä.
- Vain autologiseen käyttöön.
- Varmista potilaan henkilötunnus uudelleen tarkistamalla, että se vastaa Yescarta-pussissa olevia potilastunnisteita.
- Täytä infuusioletku 0,9 % natriumkloridiliuoksella (0,154 mmol natriumia millilitrassa) ennen infuusiota.
- Anna Yescarta-pussin koko sisältö infuusiona 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.
- Sekoitele pussia varovasti Yescarta-infuusion aikana solujen paakkuuntumisen estämiseksi.
- Kun pussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee laskimolinja samalla infuusionopeudella 0,9 % natriumkloridiliuoksella (0,154 mmol natriumia millilitrassa), jotta varmistetaan, että potilas on saanut Yescarta-pussin koko sisällön.

### Tahaton altistus

Tahattoman altistuksen sattuessa on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Yescarta-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työskentelytasot ja materiaalit on puhdistettava asianmukaisella desinfiointiaineella.

### Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaali, joka on ollut kosketuksessa Yescarta-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä ihmisperäisen jätemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1299/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Keskeiset osat:

### **Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus**

Myyntiluvan haltija varmistaa, että Yescarta-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitokeskuksilla on sovitun valvotun jakeluohjelman mukainen pätevyys:

- varmistamalla, että ennen Yescarta-infuusiota paikan päällä on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia potilasta kohti. Hoitokeskuksella täytyy olla käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- varmistamalla, että potilaan hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

**Koulutusohjelma** – Ennen Yescarta-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusohjelma

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Yescarta-valmistetta on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän, jakelevan ja antavan Yescarta-valmistetta, toimitetaan ohjeasiakirja

- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten tunnistamisen helpottamiseksi
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten hoitamiseksi
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riittävän seurannan varmistamiseksi
- kaikkien oleellisten tietojen potilaille antamisen helpottamiseksi
- sen varmistamiseksi, että haittavaikutuksista ilmoitetaan riittävällä ja asianmukaisella tavalla
- sen varmistamiseksi, että sulatustoimenpiteestä annetaan yksityiskohtaiset ohjeet
- sen varmistamiseksi ennen potilaan hoitoa, että ainakin yksi annos tosilitsumabia on käytettävissä hoitokeskuksessa jokaiselle potilaalle. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.

Potilaille tarkoitettu koulutusohjelma

Ohjelman tarkoituksena on kertoa ja selittää potilaille

- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskit, jotka liittyvät Yescarta-valmisteen käyttöön
- tarpeesta ilmoittaa välittömästi oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarpeesta pysyä sen paikan läheisyydessä, jossa Yescarta-valmistetta annettiin, vähintään 4 viikon ajan Yescarta-infuusion jälkeen
- tarpeesta pitää potilaskortti aina mukana.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Turvallisuusprofiilin, myös pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin, arvioimiseksi potilailta, joilla on B-lymfosyyttien syöpiä ja joita hoidetaan aksikabtagenisiloleuseelilla myyntiluvan myöntämisen jälkeen, myyntiluvan hakijan on toteutettava ja lähetettävä arvioitavaksi rekisteriin perustuva tutkimus.	<ul style="list-style-type: none"><li>•Katsaukset: vuosittaiset turvallisuuskatsaukset ja 5 vuoden välein laadittavat väliraportit</li><li>•Tutkimustulosten loppuraportti: joulukuu 2038</li></ul>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS (METALLIKOTELO)

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yescarta 0,4 –  $2 \times 10^8$  solua infuusioneste, dispersio  
aksikabtagenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset T-solut, jotka on transdusoitu CD19-CD28/CD3-zeeta -kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla retrovirusvektorilla, tavoiteannos  $2 \times 10^6$  CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua/kg.

Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta), ihmisen albumiini, natriumkloridi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Yksi steriili infuusiopussi.

Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa säteilyttää.

Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

SEIS. Varmista potilaan henkilötunnus ennen infuusiota.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain laskimoon.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä pakastettuna nestetyyppihöyryssä  $\leq -150$  °C:ssa.  
Ei saa pakastaa uudelleen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1299/001

**13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

Erä:  
Potilaan Kite-tunnus:  
Potilaan muut tunnistetiedot:  
Potilaan nimi:  
Potilaan syntymäaika:  
SEC:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INFUUSIOPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Yescarta  $0,4 - 2 \times 10^8$  solua infuusioneste, dispersio  
aksikabtageenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)  
Vain laskimoon.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT**

Erä:  
Potilaan Kite-tunnus:  
Potilaan muut tunnistetiedot:  
Potilaan nimi:  
Potilaan syntymäaika:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Yksi steriili infuusiopussi.  
Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

**6. MUUTA**

Vain autologiseen käyttöön.  
Varmista potilaan henkilöllisyys.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Yescarta 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> solua infuusioneste, dispersio aksikabtageenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä olevia ohjeita.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle käydessäsi vastaanotolla tai sairaalassa.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, kysy lääkäriltäsi tai hoitajaltasi
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Yescarta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta
3. Miten Yescarta-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Yescarta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Yescarta on ja mihin sitä käytetään**

Yescarta on geeniterapialääke, jota käytetään hoitona aikuisille, joilla on aggressiivinen imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, kuten diffuusi suurisoluuinen B-solulymfooma (DLBCL), primaarinen välikarsinan suurisoluuinen B-solulymfooma (PMBCL) tai follikulaarinen lymfooma (FL), joka vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin ja muihin elimistön elimiin. Kudoksiin kertyy liikaa näitä poikkeavia valkosoluja, mikä aiheuttaa sinulla mahdollisesti ilmenevät oireet.

Tämä lääke on valmistettu yksilöllisesti sinua varten yhdeksi annokseksi omia muunneltuja valkosolujasi.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta**

**Sinulle ei saa antaa Yescarta-valmistetta**

- jos olet allerginen aksikabtageenisiloleuseelille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulle ei voi antaa lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoitoa, jolla vähennetään veren valkosolujen määrää (ks. myös kohta 3, Miten Yescarta-valmiste annetaan).

**Varoitukset ja varotoimet**

Yescarta on valmistettu omista veren valkosoluistasi ja se on annettava vain sinulle (*autologinen käyttö*).

### **Ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta, sinun on kerrottava lääkärille, jos**

- sinulla on hermostoon liittyviä ongelmia (kuten kouristuskohtauksia, aivohalvaus tai muistinmenetykset).
- sinulla on munuaisongelmia.
- sinulla on vähäinen määrä veren soluja.
- sinulle on tehty kantasolusiirto viimeisten 4 kuukauden aikana.
- sinulla on keuhkoihin, sydämeen tai verenpaineeseen (matala tai korkea) liittyviä ongelmia.
- sinulla on merkkejä käänteishyljintäsairaudesta. Se ilmenee, kun siirretyt solut hyökkäävät kehoasi vastaan, aiheuttaen oireita kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita.
- huomaat merkkejä syöpäsi pahenemisesta. Jos sinulla on lymfooma, siihen voi kuulua kuumetta, heikkouden tunnetta, yöhikoilua ja äkillistä painon laskua.
- sinulla on infektio. Infektio hoidetaan ennen Yescarta-infuusiota.
- sinulla on ollut hepatiitti B-, hepatiitti C- tai ihmisen immuunikatovirus (HIV)-infektio.

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta.

### **Kokeet ja tutkimukset**

#### **Ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta, lääkäri**

- tutkii keuhkosi, sydämesi ja verenpaineesi.
- etsii infektion merkkejä; kaikki infektiot hoidetaan ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta.
- tarkistaa, onko syöpäsi pahenemassa.
- etsii merkkejä käänteishyljintäsairaudesta, joka voi ilmetä elinsiirron jälkeen.
- tarkistaa veresi virtsahapon varalta sekä sen osalta, kuinka monta syöpäsolua veressäsi on. Tämä osoittaa, onko tuumorilyysioireyhtymäksi kutsuttavan tilan kehittyminen todennäköistä sinulla. Sinulle voidaan antaa lääkkeitä tämän tilan estämiseksi.
- tekee tarkastuksen hepatiitti B-, hepatiitti C- ja HIV-infektion varalta.
- tarkistaa, oletko saanut rokotuksen edeltävien 6 viikon aikana tai suunnitteletko saavasi rokotuksen muutaman seuraavan kuukauden sisällä.

### **Yescarta-valmisteen annon jälkeen**

#### **Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, ilmoita välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle:**

- vilunväristykset, hyvin voimakas väsymys, heikotus, heitehuimaus, päänsärky, yskä, hengenahdistus tai sydämen nopea syke, sillä nämä saattavat olla oireita tilasta, jota kutsutaan sytokiinien vapautumisoireyhtymäksi. Mittaa lämpötilasi kahdesti päivässä 3–4 viikon ajan Yescarta-hoidon jälkeen. Jos lämpötilasi on korkea, käy välittömästi lääkärin vastaanotolla.
- kouristuskohtaus, vapina tai puhevaikeudet tai epäselvä puhe, tajunnan menetys tai alentunut tajunnantaso, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen, tasapainon tai koordinaation menetys
- kuume, joka saattaa olla infektion oire
- hyvin voimakas väsymys, heikotus ja hengenahdistus, jotka saattavat olla oireita punasolujen puutoksesta
- alttius verenvuodolle tai mustelmille, mikä saattaa olla oire verihitaleiksi kutsuttujen solujen pienestä määrästä.

Lääkäri tarkistaa säännöllisesti verisolujesi määrät, koska useat eri verisolut ja muut veren ainesosat voivat vähentyä.

Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta. Lääkärin saattaa olla tarpeen seurata terveydentilaasi erityisen tarkoin Yescarta-hoidon aikana.

Joissakin tapauksissa ei välttämättä voida antaa suunniteltua Yescarta-hoitoa. Esimerkiksi

- jos Yescarta-infuusio viivästyy yli 2 viikolla sen jälkeen, kun olet saanut esihoidona annettavan solunsalpaajahoidon, saatat tarvita lisää esihoidona annettavaa solunsalpaajahoidoa.

### **Lapset ja nuoret**

Yescarta-valmistetta ei saa käyttää lapsille eikä alle 18 vuoden ikäisille nuorille, koska Yescarta-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Yescarta**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat mitä tahansa immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, sillä nämä lääkkeet voivat muuttaa Yescarta-valmisteen vaikutusta.

Erityisesti sinulle ei pidä antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviksi rokotteiksi

- edeltävien 6 viikon aikana ennen kuin sinulle annetaan lyhyt solunsalpaajahoidojakso (lymfosyyttejä poistava hoito) kehosi valmistelemiseksi Yescarta-soluja varten.
- Yescarta-hoidon aikana.
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä johtuu siitä, että Yescarta-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei tunneta. Se voi vahingoittaa syntymätöntä tai imetettävää lastasi.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Yescarta-hoidon jälkeen, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Yescarta voidaan antaa vain, mikäli tulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut Yescarta-hoitoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Joitakin ihmisiä saattaa väsyttää tai huimata tai heillä saattaa ilmetä vapinaa Yescarta-valmisteen saamisen jälkeen. Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä raskaita koneita, kunnes on kulunut vähintään 8 viikkoa infusiosta tai kunnes lääkäri kertoo sinulle, että olet toipunut täysin.

### **Yescarta sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja gentamisiinijäämiä**

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg natriumia (ruokasuolan/pöytäsuolan pääainesosa) per infuusiopussi. Tämä vastaa 15 %:a aikuisille suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaannista.

Tämä lääkevalmiste sisältää DMSO:ta ja gentamisiinijäämiä, jotka voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

### 3. Miten Yescarta-valmiste annetaan

Terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle aina Yescarta-valmisteen. Se annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon (laskimonsisäisesti).

- Koska Yescarta valmistetaan omista veren valkosoluistasi, sinulta kerätään soluja lääkkeen valmistamiseksi. Lääkäri ottaa jonkin verran verta laskimoosi asetetulla katetrilla (toimenpide, jota kutsutaan leukafereesiksi). Jotkin valkosolut erotetaan verestäsi ja loput verestäsi palautetaan laskimoosi. Tämä voi kestää 3–6 tuntia ja voi olla tarpeen toistaa.
- Valkosolut lähetetään Yescarta-valmisteen valmistamiseksi. Yescarta-hoitosi saaminen kestää yleensä noin 3–4 viikkoa, mutta aika voi vaihdella.

### Lääkkeet, jotka annetaan sinulle ennen Yescarta-hoitoa

Yescarta-valmisteen antoa edeltävien 30–60 minuutin aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä infuusioreaktioiden ja kuumeen estämiseksi. Näitä muita lääkkeitä voivat olla

- Parasetamoli
- Antihistamiini kuten difenhydramiini

Ennen Yescarta-valmisteen antamista sinulle annetaan muita lääkkeitä, kuten esihoitona annettavaa solunsalpaajahoitoa, jonka avulla Yescarta-valmisteen sisältämät muunnellut valkosolusi voivat monistua elimistöissäsi, kun lääke annetaan sinulle.

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa huolellisesti, että tämä lääke on sinun.

### Miten sinulle annetaan Yescarta-valmistetta

Yescarta-valmisteen antaa sinulle aina lääkäri pätevässä hoitokeskuksessa.

- Yescarta annetaan kerta-annoksena.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle yhden infuusion Yescarta-valmistetta laskimoon asetetun katetrin kautta (*laskimonsisäinen* infuusio) noin 30 minuutin kuluessa.

Voit saada Yescarta-infuusion vain hoitoon perehtyneellä klinikalla ja kotiutua vasta sitten, kun lääkärin arvion mukaan sinun on turvallista mennä kotiin.

Lääkäri saattaa ottaa verikokeita haittavaikutusten varalta.

### Sen jälkeen, kun sinulle on annettu Yescarta-valmistetta

- Suunnittele pysyväsi sairaalan läheisyydessä, jossa sinua hoidettiin, vähintään 4 viikon ajan sen jälkeen, kun sinulle on annettu Yescarta-valmistetta. Lääkäri suosittelee, että käyt sairaalassa päivittäin vähintään 10 päivän ajan ja harkitsee, onko sinun jäätävä sairaalaan osastopotilaana infuusion jälkeisten 10 päivän ajaksi. Tämä tapahtuu sitä varten, että lääkäri voi tarkistaa, toimiiko hoitosi ja auttaa sinua, jos sinulla on haittavaikutuksia.

Jos sinulta jää vastaanottokäynti väliin, soita lääkärille tai hoitoon perehtyneelle klinikalle mahdollisimman pian uuden ajan varaamiseksi.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yescarta voi aiheuttaa immuunijärjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia ja jotka voivat johtaa kuolemaan.

Yescarta-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia.

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)**

- kuume, vilunväristykset, matala verenpaine, joka saattaa aiheuttaa oireita kuten heitehuimausta, heikotusta, nesteen kertymistä keuhkoihin, joka saattaa olla vaikea oire ja voi johtaa kuolemaan (nämä kaikki ovat sytokiinin vapautumisoireyhtymäksi kutsutun tilan oireita)
- poikkeavan pienen veren valkosolujen määrä, joka voi lisätä riskiäsi saada infektio
- tajunnan menetys tai alentunut tajunnan taso, sekavuus tai muistin menetys aivotoiminnan häiriön takia, tahaton vapina (tremor), äkillinen sekavuus, johon liittyy kiihtymystä, ajan ja paikan tajun hämärtymistä, hallusinaatioita tai ärtyneisyyttä (delirium)
- pienentynyt veren punasolujen (happea kuljettavien solujen) määrä, joka saattaa aiheuttaa hyvin voimakasta väsymystä ja jaksamattomuutta
- hyvin voimakas väsymys
- veren hyytymistä edesauttavien solujen pienentynyt määrä (verihyötalevähyys eli trombosytopenia): oireina voi olla liiallista tai pitkittynyttä verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta
- lihas- ja nivelkipu, selkäkipu
- kuume tai vilunväristykset, jotka voivat olla infektion oireita
- päänsärky
- verikokeissa näkyvät korkeat virtsahappoarvot tai verensokeriarvot (glukoosiarvot)
- pienet natrium- tai fosfaattiarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- pahoinvointi, ummetus, ripuli, mahakipu tai oksentelu
- heikentynyt ruokahalu
- matala verenpaine, heitehuimaus
- hengästyneisyys, yskä
- nopea sydämen syke
- epäsäännöllinen sydämen syke (rytmihäiriö)
- immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden vähäinen määrä, joka näkyy verikokeissa ja saattaa johtaa infektioihin
- nesteen kertyminen kudoksiin (edeema), mikä voi johtaa turvotukseen, painon nousuun, hengenahdistukseen ja virtsanerityksen vähenemiseen
- jaksamattomuus tai voimattomuus, lihasheikkous, liikkumisvaikeudet, lihassupistukset
- ihottuma tai iho-ongelmat
- nukkumisvaikeudet
- korkea verenpaine
- suurentuneet maksaentsyymiarvot, jotka näkyvät verikokeissa.

#### **Yleiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)**

- suun kuivuminen, nestehukka, nielemisvaikeudet
- kipu käsissä tai jalkaterissä
- suuret bilirubiiniarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- pienet albumiini-, kalium- tai kalsiumarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- veren pieni happipitoisuus
- munuaisten vajaatoiminta, jonka seurauksena elimistöön kertyy nestettä, mikä voi olla vakavaa tai henkeä uhkaavaa
- raajojen turvotus, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille (pleuraeffuusio)
- veren hyytymiskyvyn muutos (koagulopatia); oireina voi olla liiallista tai pitkittynyttä verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta
- näkökyvyn muutos, joka aiheuttaa näkövaikeuksia
- kipu
- äkillinen odottamaton sydämenpysähdys; tämä on vakava ja hengenvaarallinen tila
- sydämen vajaatoiminta

- verisuonitukokset: oireita voivat olla kipu rinnassa tai yläselässä, hengitysvaikeudet, veriyskä tai kouristava kipu, yhden alaraajan turvotus, lämmin ja tummentunut iho kipeän alueen ympärillä
- kouristuskohtaukset (jotka voivat pitkittyä ja olla hengenvaarallisia)
- toispuoleinen halvaus
- yliherkkyys: oireena esimerkiksi ihottuma, nokkosrokko, kutina, turvotus ja anafylaksi
- mielialahäiriöt
- nenätulehdus
- toispuoleinen heikkous tai halvaus, mikä vaikeuttaa suoriutumista jokapäiväisistä toimista, kuten syömisestä ja pukeutumisesta
- kehon liikkeiden hallitsemattomuus
- kasvolihasten liikkeiden katoaminen
- ahdistuneisuus
- kyvyttömyys hengittää itse (hengitysvajaus)
- painon lasku.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)**

- vaikeus ymmärtää numeroita
- lihaskudoksen vaurio, jonka seurauksena lihassyiden sisältöä pääsee vereen
- vähintään kahden elimen (esim. maksan, keuhkojen ja munuaisten) toimintahäiriö, joka vaatii lääkärin hoitoa ja/tai toimenpiteitä elinten normaalin toiminnan palauttamiseksi
- selkäytimen turvotus, joka saattaa aiheuttaa raajojen ja vartalon osittaisen tai täydellisen halvauksen
- neliraajahalvaus
- vaikea koko elimistöön vaikuttava tulehdustila.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista. Älä yritä hoitaa oireita itse muilla lääkkeillä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Yescarta-valmisteen säilyttäminen**

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.**

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä pakastettuna nestetyyppihöyryssä  $\leq -150$  °C:ssa, kunnes valmiste sulatetaan käyttöä varten. Ei saa pakastaa uudelleen.



## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Yescarta sisältää

- Vaikuttava aine on aksikabtageenisiloleuseeli. Yksi potilaskohtainen kertainfuusiopussi sisältää soluja noin 68 ml CD19-CAR-T-soluja dispersiona, tavoiteannoksena  $2 \times 10^6$  CD19 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua/kg.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta), natriumkloridi, ihmisen albumiini. Ks. kohta 2 ”Yescarta sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja gentamisiinijäämiä”.

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yescarta on kirkas tai läpinäkymätön, valkoinen tai punainen dispersio infuusiota varten. Se toimitetaan infuusiopussissa, joka on yksittäispakkauksena metallikotelossa. Kertainfuusiopussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

## **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

On tärkeää, että luet kaikki tämän toimenpiteen tiedot ennen Yescarta-valmisteen antamista.

### Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Yescarta on kuljetettava hoitoyksikön sisällä suljetuissa, hajoamattomissa, vuotamattomissa säiliöissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Terveydenhuollon ammattilaisten on Yescarta-valmistetta käsitellessään noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Yescarta-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työskentelytasot ja materiaalit on puhdistettava asianmukaisesti ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

### Valmistelu ennen antamista

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys (henkilötunnus) vastaa Yescarta-metallikotelon potilastunnisteita.
- Yescarta-pussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan henkilötunnus on vahvistettu, poista Yescarta-pussi metallikotelosta.
- Tarkista, että metallikotelon etiketin potilastiedot vastaavat pussin etiketin tietoja. Tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi ei ole ehjä, noudata paikallista ohjeistusta ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelystä (tai ota välittömästi yhteyttä Kiteen).

### Sulattaminen

- Pakkaa infuusiopussi toisen pussin sisään.
- Sulata Yescarta-valmistetta noin 37 °C:ssa joko vesihautteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Yescarta-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.
- Sulattamisen jälkeen Yescarta-valmiste säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia. Yescarta-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa siitä, kun valmiste on täysin sulanut.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

### Antaminen

- Lääke täytyy antaa pätevässä hoitokeskuksessa. Sen saa antaa lääkäri, joka on perehtynyt hematologisten syöpien hoitoon ja saanut koulutuksen Yescarta-valmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.
- Varmista, että ennen infuusion antamista ja toipumisjakson aikana on saatavilla ainakin yksi annos tosilitsumabia potilasta kohti ja ensiapuvälineet. Sairaalalla täytyy olla käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, varmista, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Potilaan henkilöllisyyden on vastattava infuusiopussin potilastunnisteita.
- Yescarta on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.

- Yescarta on annettava laskimoinfuusiona käyttäen lateksitonta laskimoinfuusioletkua ilman valkosoluja poistavaa suodatinta 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.
- Sekoittele pussia varovasti Yescarta-infuusion aikana solujen paakkuuntumisen estämiseksi. Infuusiopussin koko sisältö on käytettävä infuusioon.
- Infusioletkun täyttämiseen ennen infuusiota ja huuhteluun infuusion jälkeen on käytettävä steriiliä natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %, 0,154 mmol natriumia/ml). Kun koko Yescarta-annos on infusoitu, infuusiopussi on huuhdeltava 10–30 ml:lla natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) (jälkihuuhdeltu). Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiona mahdollisimman paljon soluja.

#### Tahaton altistus

Tahattoman altistuksen sattuessa on noudatettava ihmisperäisen jätemateriaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Yescarta-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työskentelytasot ja materiaalit on puhdistettava asianmukaisella desinfiointiaineella.

#### Varotoimet lääkevalmisteen hävittämiseksi

Käyttämätön materiaali ja kaikki materiaali, joka on ollut kosketuksessa Yescarta-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen jätemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.