

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Yescarta 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Yescarta (aksikaptagen ciloleucel) je lijek izrađen na bazi genetički modificiranih autolognih stanica koji sadrži T-stanice transducirane *ex vivo* pomoću retrovirusnog vektora za ekspresiju anti-CD19 kimeričnog antigenskog receptora (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) koji čini mišji anti-CD19 jednolančani varijabilni fragment (engl. *single chain variable fragment*, ScFv) povezan s CD28 kostimulacijskom domenom i CD3-zeta signalnom domenom.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna vrećica za infuziju lijeka Yescarta specifična za bolesnika sadrži aksikaptagen ciloleucel koji čini za svaku seriju različita koncentracija autolognih T-stanica genetički modificiranih tako da ekspimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice). Lijek je pakiran u jednoj vrećici za infuziju koja cijela sadrži disperziju stanica za infuziju u ciljnoj dozi od 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica po kilogramu tjelesne mase (raspon: 1×10^6 – 2×10^6 stanica/kg), s najviše 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica suspendiranih u otopini za kriopohranu.

Jedna vrećica za infuziju sadrži približno 68 ml disperzije za infuziju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica lijeka Yescarta sadrži 300 mg natrija i 3,4 ml dimetilsulfoksida (DMSO). Yescarta može sadržavati rezidualne količine gentamicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bistra do neprozirna, bijela do crvena disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Yescarta indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i B-staničnim limfomom visokog stupnja (engl. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL) koji je u relapsu unutar 12 mjeseci od završene prve linije imunokemoterapije ili je na nju refraktoran.

Lijek Yescarta indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s DLBCL-om koji je refraktoran ili u relapsu (r/r) i primarnim mediastinalnim B-velikostaničnim limfomom (engl. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL), nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

Lijek Yescarta indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s r/r folikularnim limfomom (engl. *follicular lymphoma*, FL) nakon tri ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Yescarta mora primjenjivati liječnik s iskustvom u liječenju hematoloških maligniteta i osposobljen za primjenu i upravljanje terapijom bolesnika koji primaju lijek Yescarta u za to specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi. Prije primjene infuzije lijeka mora biti dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba za primjenu u slučaju sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), kao i oprema za hitne slučajeve. Centar za liječenje treba imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica (engl. *European Medicines Agency shortage catalogue*), prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.

Doziranje

Yescarta je lijek namijenjen samo za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se sastoji od jedne doze za infuziju koja sadrži disperziju za infuziju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u jednoj vrećici za infuziju. Ciljnu dozu čini 2×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica po kilogramu tjelesne mase (u rasponu od $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ stanica/kg) s najviše 2×10^8 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica za bolesnike tjelesne mase od 100 kg i više.

Prije započinjanja režima limfocitne deplecije potrebno je potvrditi dostupnost lijeka Yescarta.

Prije liječenja (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

- Režim kemoterapije za limfocitnu depleciju koji se sastoji od 500 mg/m² ciklofosfamida intravenski i 30 mg/m² fludarabina intravenski mora se primijeniti prije infundiranja lijeka Yescarta. Preporučuje se primjena 5., 4. i 3. dana prije infuzije lijeka Yescarta.

Prije primjene lijeka

- Približno 1 sat prije infuzije lijeka Yescarta preporučuje se peroralna primjena 500 – 1000 mg paracetamola i 12,5 do 25 mg difenhidramina intravenski ili oralno (ili ekvivalentno).
- Ne preporučuje se profilaktička upotreba sistemskih kortikosteroida jer mogu utjecati na djelovanje lijeka Yescarta.

Praćenje

- Bolesnike se mora svakodnevno pratiti prvih 10 dana nakon infuzije zbog pojave znakova i simptoma mogućeg CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksičnosti. Liječnici trebaju razmotriti potrebu za hospitalizacijom tijekom prvih 10 dana nakon infuzije ili pri pojavi prvih znakova ili simptoma CRS-a i/ili neuroloških događaja.
- Po isteku prvih 10 dana nakon infuzije, bolesnika treba pratiti prema odluci liječnika.
- Bolesnike se mora upozoriti da još najmanje 4 tjedna nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane bolničke ustanove.

Posebne populacije

Bolesnici zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) i virusom hepatitisa C (HCV)

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s aktivnom infekcijom virusom HIV-a, hepatitisa B ili hepatitisa C.

Starije osobe

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika u dobi ≥ 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Yescarta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Yescarta treba primijeniti putem intravenske infuzije.

Lijek Yescarta ne smije se izlagati zračenju. Ne smije se koristiti filter za leukocitnu depleciju.

Prije infuzije potrebno je potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim identifikacijskim oznakama bolesnika na vrećici za infuziju i kazeti lijeka Yescarta.

Primjena

- Ne smije se upotrijebiti filter za leukocitnu depleciju.
- Tocilizumab i oprema za hitne slućajeve moraju biti dostupni prije infuzije i tijekom razdoblja praćenja. U iznimnom slućaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere lijećenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Lijek Yescarta namijenjen je samo za autolognu primjenu te je neophodno potvrditi da identitet bolesnika odgovara identifikacijskim oznakama bolesnika na vrećici lijeka Yescarta.
- Kad su cjevćice napunjene, cjelokupni sadržaj vrećice lijeka Yescarta mora se infundirati u roku od 30 minuta pomoću gravitacije ili peristaltićke pumpe.

Za detaljne upute o pripremi, primjeni, nehotićnom izlaganju i zbrinjavanju lijeka Yescarta vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na gentamicin (mogući su ostaci u tragovima).

Potrebno je uzeti u obzir kontraindikacije kemoterapije za limfocitnu depleciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi za sljedivost lijekova za naprednu terapiju stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime lijećenog bolesnika moraju se čuvati 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Lijek Yescarta namijenjen je isključivo za autolognu primjenu i ne smije se primijeniti drugim bolesnicima ni u kojim okolnostima. Prije infuzije potrebno je potvrditi da identitet bolesnika odgovara identifikacijskim oznakama bolesnika na vrećici za infuziju i kazeti lijeka Yescarta. Lijek Yescarta ne smije se primijeniti ako se podaci o bolesniku na vrećici za infuziju i na naljepnici kazete ne podudaraju s identitetom bolesnika kojemu se planira dati lijek.

Praćenje nakon infuzije

Prvih 10 dana nakon infuzije bolesnike se mora svakodnevno pratiti zbog pojave znakova i simptoma mogućeg CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksićnosti. Lijećnici trebaju razmotriti potrebu za

hospitalizacijom tijekom prvih 10 dana nakon infuzije ili pri pojavi prvih znakova/simptoma CRS-a i/ili neuroloških događaja. Po isteku prvih 10 dana nakon infuzije, bolesnika treba pratiti prema odluci liječnika.

Bolesnike treba upozoriti da nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove još najmanje 4 tjedna i da u slučaju pojave znakova ili simptoma CRS-a ili neuroloških nuspojava odmah potraže liječničku pomoć. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je pratiti vitalne znakove i funkciju organa.

Razlozi za odgodu liječenja

Zbog rizika povezanih s liječenjem lijekom Yescarta, infuzija se mora odgoditi ako bolesnik ima neko od sljedećih stanja:

- neriješene ozbiljne nuspojave (osobito plućne reakcije, srčane reakcije ili hipotenziju), uključujući nuspojave prethodnih kemoterapija
- nekontroliranu aktivnu infekciju
- aktivnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD).

Serološko testiranje

Probir na HBV, HCV i HIV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju lijeka Yescarta (vidjeti dio 4.2).

Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Yescarta ne smiju darivati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Istodobna bolest

Bolesnici s aktivnim poremećajem središnjeg živčanog sustava ili neodgovarajućom bubrežnom, jetrenom, plućnom ili srčanom funkcijom osjetljiviji su na posljedice nuspojave opisanih u nastavku i zahtijevaju posebnu pozornost.

Primarni limfom središnjeg živčanog sustava

Ne postoji iskustvo s primjenom lijeka Yescarta u bolesnika s primarnim limfomom središnjeg živčanog sustava. Stoga omjer rizika i koristi lijeka Yescarta nije utvrđen u ovoj populaciji.

Sindrom otpuštanja citokina

U gotovo svih bolesnika razvio se neki stupanj CRS-a. Teški CRS, uključujući opasne po život i smrtonosne reakcije, vrlo je često opažen s lijekom Yescarta s vremenom pojavljivanja između 1 i 12 dana u ispitivanju ZUMA-1 i ZUMA-7 te 1 do 11 dana u ispitivanju ZUMA-5 (vidjeti dio 4.8). CRS je potrebno liječiti prema procjeni liječnika na temelju kliničke slike bolesnika i prema algoritmu liječenja CRS-a prikazanom u tablici 1. Za liječenje umjerenog ili teškog CRS-a povezanog s lijekom Yescarta primijenjena je terapija temeljena na inhibitoru receptora interleukina-6 (IL-6) poput tocilizumaba.

Prije infuzije lijeka Yescarta u bolničkoj ustanovi treba biti dostupna za primjenu najmanje 1 doza tocilizumaba po bolesniku. Centar za liječenje mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, zdravstvena ustanova mora osigurati pristup drugim odgovarajućim mjerama liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.

Bolesnike se mora svakodnevno nadzirati tijekom najmanje 10 dana nakon infuzije u specijaliziranoj bolničkoj ustanovi zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS-a. Po isteku prvih 10 dana nakon infuzije bolesnika treba pratiti prema odluci liječnika.

Bolesnike treba upozoriti da još najmanje 4 tjedna nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane bolničke ustanove i da odmah potraže medicinsku pomoć ako primijete znakove ili simptome CRS-a. Izrađeni su algoritmi liječenja kako bi se ublažili neki simptomi CRS-a koji se pojave u bolesnika na terapiji lijekom Yescarta. Oni uključuju primjenu tocilizumaba ili tocilizumaba i kortikosteroida za umjereni, teški ili opasan po život CRS kako je sažeto prikazano u tablici 1. Bolesnike s CRS-om 2. ili višeg stupnja (npr. hipotenzija, izostanak odgovora na tekućine ili hipoksija koja zahtijeva primjenu dodatnog kisika) treba pratiti kontinuiranom srčanom telemetrijom i pulsnom oksimetrijom. U bolesnika s teškim CRS-om razmislite o provedbi ehokardiograma za procjenu srčane funkcije. U slučaju teškog i opasnog po život CRS-a razmislite o potpornoj terapiji intenzivne skrbi.

Lijek Yescarta ne smije se primjenjivati u bolesnika s aktivnim infekcijama ili upalnim bolestima dok se navedena stanja ne povuku.

Poznato je da je CRS povezan s poremećajem funkcije ciljnih organa (npr. jetre, bubrega, srca i pluća). Osim toga, u okolnostima CRS-a može doći i do pogoršanja postojećih patologija organa. Bolesnike s medicinski značajnom srčanom disfunkcijom treba liječiti prema standardima skrbi za kritična stanja i treba razmotriti provedbu postupaka kao što je ehokardiografija.

Dijagnoza CRS-a zahtijeva isključivanje drugih uzroka sistemskog upalnog odgovora, uključujući infekciju. U slučaju febrilne neutropenije potrebno je uzeti u obzir moguću infekciju i liječiti je antibioticima širokog spektra, tekućinom i drugim mjerama potporne skrbi kako je medicinski indicirano.

U bolesnika s teškim CRS-om ili CRS-om bez odgovora na liječenje treba razmisliti o provedbi pretrage na hemofagocitnu limfohistiocitozu / sindrom aktivacije makrofaga (engl. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS).

Lijek Yescarta nastavlja se širiti u tijelu i ostaje nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida. Primjena antagonista faktora tumorske nekroze (engl. *tumour necrosis factor*, TNF) ne preporučuje se za liječenje CRS-a povezanog s lijekom Yescarta.

Tablica 1: Smjernice za stupnjevanje i liječenje CRS-a

Stupanj CRS-a ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
1. stupanj Simptomi zahtijevaju samo simptomatsko liječenje (npr. vrućica, mučnina, umor, glavobolja, mialgija, slabost).	Ako nema poboljšanja nakon 24 sata, liječiti kao 2. stupanj.	NP
2. stupanj Simptomi zahtijevaju i odgovaraju na umjerenu intervenciju. Potreba za kisikom manja od 40 % FiO ₂ , ili hipotenzija koja odgovara na tekućine ili malu dozu jednog vazopresora, ili toksično oštećenje organa 2. stupnja ^b .	Intravenski primijeniti 8 mg/kg tocilizumaba ^c tijekom 1 sata (ne premašiti 800 mg). Ponoviti tocilizumab svakih 8 sati prema potrebi, ako nema odgovora na tekućine primijenjene intravenski ili povećanje dodatnog kisika. Ograničiti na najviše 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze ako ne nastupi kliničko poboljšanje znakova i simptoma CRS-a ili, ako nema odgovora na drugu ili sljedeće doze tocilizumaba, uzeti u obzir zamjenske mjere za liječenje CRS-a.	Liječiti kao 3. stupanj ako nema poboljšanja u roku od 24 sata od početka primjene tocilizumaba.

Stupanj CRS-a ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
3. stupanj Simptomi zahtijevaju i odgovaraju na agresivnu intervenciju. Potreba za kisikom veća od ili jednaka 40 % FiO ₂ , ili hipotenzija koja zahtijeva visoku dozu ili više vazopresora, ili toksično oštećenje organa 3. stupnja ili transaminitis 4. stupnja.	Kao za 2. stupanj	Intravenski primijeniti 1 mg/kg metilprednizolona dva puta dnevno ili ekvivalentnu količinu deksametazona (npr. 10 mg intravenski svakih 6 sati). Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili manjeg stupnja, zatim postupno smanjivati. Ako ne nastupi poboljšanje, postupiti kao u slučaju 4. stupnja (ispod).
4. stupanj Simptomi opasni po život. Potrebna ventilacijska potpora ili kontinuirana venovenska hemodijaliza ili toksično oštećenje organa 4. stupnja (osim transaminitisa).	Kao za 2. stupanj	Intravenski primijeniti 1000 mg metilprednizolona dnevno tijekom 3 dana; ako dođe do poboljšanja, liječiti prema prethodno navedenim smjernicama. Ako ne dođe do poboljšanja ili ako se stanje pogorša, razmisliti o zamjenskim imunosupresivima.

NP = nije dostupno / nije primjenjivo

(a) Lee et al, 2014.

(b) Za liječenje neuroloških nuspojava vidjeti tablicu 2.

(c) Pojediniosti vidjeti u sažetku opisa svojstava tocilizumaba.

Neurološke nuspojave

Teške neurološke nuspojave, poznate i kao sindrom neurološke toksičnosti povezan s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), vrlo su često opažene u bolesnika liječenih lijekom Yescarta i mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s povijesti poremećaja središnjeg živčanog sustava, kao što su napadaji ili cerebrovaskularna ishemija, mogu biti pod većim rizikom. Prijavljeni su ozbiljni i smrtonosni slučajevi cerebralnog edema u bolesnika liječenih lijekom Yescarta. Bolesnike se mora pratiti zbog znakova i simptoma neuroloških nuspojava (tablica 2). Bolesnike se mora svakodnevno pratiti najmanje 10 dana nakon infuzije u specijaliziranoj bolničkoj ustanovi zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološke toksičnosti / ICANS-a. Po isteku prvih 10 dana nakon infuzije bolesnika je potrebno pratiti prema odluci liječnika. Bolesnicima treba savjetovati da još najmanje 4 tjedna nakon infuzije ostanu u blizini specijalizirane bolničke ustanove i da odmah potraže medicinsku pomoć ako primijete znakove ili simptome neurološke toksičnosti / ICANS-a. Ovisno o težini nuspojava, potrebno je pratiti vitalne znakove i funkciju organa.

Bolesnike s neurološkim toksičnostima / ICANS-om 2. ili višeg stupnja treba pratiti kontinuiranom srčanom telemetrijom i pulsnom oksimetrijom. U slučaju teških ili opasnih po život neuroloških toksičnosti mora se provesti potporna terapija u jedinici intenzivne skrbi. Za nuspojave 2. ili višeg stupnja potrebno je razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijski učinak radi profilakse napadaja, kako je klinički indicirano. Izrađeni su algoritmi liječenja kako bi se ublažile neurološke nuspojave koje su se pojavile u bolesnika na terapiji lijekom Yescarta. Oni uključuju primjenu tocilizumaba (uz istodobni CRS) i/ili kortikosteroida za umjerene, teške ili opasne po život neurološke nuspojave kako je sažeto prikazano u tablici 2.

Tablica 2: Smjernice za stupnjevanje i liječenje neuroloških nuspojava / ICANS-a

Procjena stupnja	Istodobni CRS	Bez istodobnog CRS-a
2. stupanj	Primijeniti tocilizumab prema liječenju CRS-a 2. stupnja u tablici 1.	Intravenski primijeniti 10 mg deksametazona svakih 6 sati.

	Ako ne dođe do poboljšanja u roku od 24 sata od početka primjene tocilizumaba, intravenski primijeniti 10 mg deksametazona svakih 6 sati ako bolesnik već ne uzima druge kortikosteroide. Nastaviti primjenu deksametazona dok se događaj ne ublaži do 1. ili manjeg stupnja, a zatim smanjivati.	Nastaviti primjenu deksametazona dok se događaj ne ublaži do 1. ili manjeg stupnja, a zatim smanjivati.
	Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijsko djelovanje (npr. levetiracetam) radi profilakse napadaja.	
3. stupanj	Primijeniti tocilizumab prema liječenju CRS-a 2. stupnja u tablici 1. Uz to, potrebno je intravenski primijeniti 10 mg deksametazona s prvom dozom tocilizumaba i ponoviti dozu svakih 6 sati. Nastaviti primjenu deksametazona dok se događaj ne ublaži do 1. ili manjeg stupnja, a zatim smanjivati.	Intravenski primijeniti 10 mg deksametazona svakih 6 sati. Nastaviti primjenu deksametazona dok se događaj ne ublaži do 1. ili manjeg stupnja, a zatim smanjivati.
	Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijsko djelovanje (npr. levetiracetam) radi profilakse napadaja.	
4. stupanj	Primijeniti tocilizumab prema liječenju CRS-a 2. stupnja u tablici 1. Intravenski primijeniti 1000 mg metilprednizolona dnevno s prvom dozom tocilizumaba i nastaviti intravensku primjenu 1000 mg metilprednizolona dnevno tijekom dodatna 2 dana; ako dođe do poboljšanja, liječiti prema prethodno navedenim smjernicama. Ako ne nastupi poboljšanje, razmotriti intravensku primjenu 1000 mg metilprednizolona 3 puta dnevno ili zamjensku terapiju. ^a	Intravenski primijeniti 1000 mg metilprednizolona dnevno tijekom 3 dana; ako dođe do poboljšanja, liječiti prema prethodno navedenim smjernicama. Ako ne nastupi poboljšanje, razmotriti intravensku primjenu 1000 mg metilprednizolona 3 puta dnevno ili zamjensku terapiju. ^a
	Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijsko djelovanje (npr. levetiracetam) radi profilakse napadaja.	

a Zamjenska terapija uključuje (između ostalog): anakinru, siltuksimab, ruksolitini, ciklofosfamid, intravenske imunoglobuline i antitimocitne globuline.

Infekcije i febrilna neutropenija

Ozbiljne infekcije vrlo su često opažene s lijekom Yescarta (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se mora pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije prije, tijekom i nakon infuzije lijeka Yescarta te liječiti na odgovarajući način. Potrebno je primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove u skladu sa standardnim smjernicama ustanove.

Nakon infuzije lijeka Yescarta u bolesnika je opažena febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8) koja se može pojaviti istodobno s CRS-om. U slučaju febrilne neutropenije potrebno je uzeti u obzir moguću infekciju i liječiti je antibioticima širokog spektra, tekućinom i drugim mjerama potporne skrbi kako je medicinski indicirano.

Reaktivacija HBV-a

U bolesnika liječenih lijekovima usmjerenim protiv B-stanica može doći do reaktivacije HBV-a, koja u nekim slučajevima rezultira fulminantnim hepatitisom, zatajenjem jetre ili smrću. Probir na HBV, HCV i HIV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju lijeka Yescarta.

Produljene citopenije

Bolesnici mogu izraziti citopenije tijekom nekoliko tjedana nakon limfocitne deplecije i infuzije lijeka Yescarta. Produljene citopenije 3. ili višeg stupnja zabilježene su vrlo često nakon infuzije lijeka

Yescarta te su uključivale trombocitopeniju, neutropeniju i anemiju. Nakon liječenja lijekom Yescarta potrebno je pratiti krvnu sliku.

Hipogamaglobulinemija

U bolesnika liječenih lijekom Yescarta može se pojaviti aplazija B-stanica koja dovodi do hipogamaglobulinemije. Hipogamaglobulinemija je vrlo često bila zabilježena u bolesnika liječenih lijekom Yescarta. Nakon liječenja lijekom Yescarta potrebno je nadzirati razine imunoglobulina i zbrinjavati ih primjenom mjera opreza u slučaju infekcije, antibiotske profilakse i nadomjestka imunoglobulina.

Reakcije preosjetljivosti

Alergijske reakcije moguće su kod primjene infuzije lijeka Yescarta. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, mogu se pojaviti zbog DMSO-a ili preostalog gentamicina u lijeku Yescarta.

Sekundarni maligniteti

U bolesnika liječenih lijekom Yescarta mogu se razviti sekundarni maligniteti. Moguću pojavu sekundarnog maligniteta treba pratiti u bolesnika cijeli život. U slučaju pojave sekundarnog maligniteta potrebno je stupiti u kontakt s tvrtkom kako bi se dobile upute o uzimanju bolesnikovih uzoraka za testiranje.

Sindrom tumorske lize (STL)

Povremeno je zabilježen sindrom tumorske lize (STL) koji može biti težak. Kako bi se rizik od pojave STL-a sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnici s povišenom vrijednosti mokraćne kiseline ili velikim tumorskim opterećenjem trebaju primiti alopurinol ili drugu profilaksu prije primjene infuzije lijeka Yescarta. Znakove i simptome STL-a treba pratiti, a događaje zbrinjavati prema standardnim smjernicama.

Bolest negativna na CD19

Iskustva s primjenom lijeka Yescarta u bolesnika koji su ranije primali terapiju usmjerenu protiv CD19 su ograničena. Primjena lijeka Yescarta ne preporučuje se ako se kod bolesnika ponovno pojavi bolest negativna na CD19 nakon prethodne terapije protiv CD19.

Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima liječenim lijekom Yescarta u kojih je bolest negativna na CD19 i moguće je da će takvi bolesnici imati manje koristi u usporedbi s bolesnicima koji su pozitivni na CD19. Bolesnici za koje se imunohistokemijski utvrdi da su negativni na CD19 ipak mogu eksprimirati CD19 i pokazalo se da im liječenje lijekom Yescarta koristi. U bolesnika negativnih na CD19 potrebno je razmotriti potencijalne koristi i rizike povezane s liječenjem lijekom Yescarta.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti upisani u registar i na taj način praćeni kako bi se saznalo više o dugoročnoj sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka Yescarta.

Pomoćne tvari (natrij)

Ovaj lijek sadrži 300 mg natrija po vrećici za infuziju, što odgovara 15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Yescarta.

Živa cjepiva

Sigurnost cijepjenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Yescarta nije ispitana. Kao mjera opreza, cijepjenje cjepivima koja sadrže žive viruse ne preporučuje se najmanje 6 tjedana prije početka limfocitne deplecije, tijekom terapije lijekom Yescarta i do oporavka imuniteta nakon terapije lijekom Yescarta.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Status trudnoće u žena reproduktivne dobi mora biti potvrđen prije početka terapije lijekom Yescarta.

Pojedinosti o potrebi učinkovite kontracepcije u bolesnika koji primaju kemoterapiju za limfocitnu depleciju vidjeti u informacijama o lijeku za kemoterapiju za limfocitnu depleciju.

Nema dovoljno podataka o izloženosti lijeku za davanje preporuke o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Yescarta.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Yescarta u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti u životinja koja bi procijenila može li lijek Yescarta uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato ima li lijek Yescarta potencijal prijenosa u fetus. Na temelju mehanizma djelovanja, ako transducirane stanice prođu kroz posteljicu, mogu uzrokovati fetalnu toksičnost, uključujući limfocitopeniju B-stanica. Stoga se lijek Yescarta ne preporučuje trudnicama niti ženama reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju. Trudnice se mora upozoriti na moguće rizike za fetus. O trudnoći nakon terapije lijekom Yescarta mora se razgovarati s liječnikom.

U novorođenčadi čije su majke liječene lijekom Yescarta mora se razmotriti procjena razina imunoglobulina i B-stanica.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Yescarta u majčino mlijeko ili prenosi u dojenče. Dojilje se mora upozoriti na potencijalni rizik za dojenče.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku lijeka Yescarta na plodnost. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu ispitani u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yescarta značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog moguće pojave neuroloških događaja, uključujući izmijenjeno mentalno stanje ili napadaje, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili rukovati teškim ili potencijalno opasnim strojevima do najmanje 8 tjedana nakon infuzije ili do povlačenja neuroloških nuspojava.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene prikazani u ovom dijelu dobiveni su od ukupno 397 odraslih bolesnika liječenih lijekom Yescarta u tri multicentrična, ključna klinička ispitivanja (ZUMA-1, ZUMA-5 i

ZUMA-7) i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave obuhvaćaju štetne događaje iz ključnih kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, za koje se na temelju medicinske procjene zaključilo da se razumno mogu pripisati aksikaptagen ciloleucelu.

Relapsni ili refraktorni DLBCL, PMBCL i DLBCL koji je nastao iz folikularnog limfoma nakon dvije ili više linija sistemske terapije

Podaci o sigurnosti primjene dobiveni u ispitivanju ZUMA-1 odnose se na izloženost lijeku Yescarta u ispitivanju faze 1/2 u kojemu je 108 bolesnika primilo CAR-pozitivne T-stanice u preporučenoj dozi određenoj na temelju tjelesne težine. Prikazani podaci dobiveni su iz analize podataka nakon 54 mjeseca praćenja, pri čemu je medijan stvarnog trajanja praćenja iznosio 23,5 mjeseci (raspon: od 0,3 do 68,2 mjeseca).

Najznačajnije i najčešće nuspojave bile su CRS (93 %), encefalopatija (60 %) i infekcije (40 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 51 % bolesnika. Najčešće (≥ 5 %) ozbiljne nuspojave uključivale su encefalopatiju (22%), infekcije neodređenim patogenima (15 %), bakterijske infekcije (6 %), virusne infekcije (6 %), febrilnu neutropeniju (5 %) i vrućicu (5 %).

Najčešće (≥ 5 %) nehematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su encefalopatiju (31 %), infekcije neodređenim patogenima (19 %), CRS (11 %), bakterijsku infekciju (9 %), delirij (6 %), hipertenziju (6 %), hipotenziju (6 %), povišene transaminaze (6 %) i virusnu infekciju (6 %). Najčešće hematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su limfopeniju (99 %), leukopeniju (96 %), neutropeniju (94 %), anemiju (65 %) i trombocitopeniju (56 %).

DLBCL i HGBL koji je u relapsu unutar 12 mjeseci od završene prve linije imunokemoterapije ili je na nju refraktoran

Podaci o sigurnosti primjene dobiveni u ispitivanju ZUMA-7 odnose se na izloženost lijeku Yescarta u ispitivanju faze 3 u kojemu je 170 bolesnika primilo CAR-pozitivne T-stanice u preporučenoj dozi određenoj na temelju tjelesne težine. Prikazani podaci dobiveni su iz analize u kojoj je medijan stvarnog trajanja praćenja iznosio 23,2 mjeseca (raspon: od 1,5 do 41,3 mjeseca).

Najznačajnije i najčešće nuspojave bile su CRS (92 %), encefalopatija (49 %) i infekcije (45 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 54 % bolesnika. Najčešće (≥ 5 %) ozbiljne nuspojave uključivale su CRS (17 %), encefalopatiju (16 %), infekcije neodređenim patogenima (8 %), vrućicu (6 %) i virusne infekcije (5 %).

Najčešće (≥ 5 %) nehematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su encefalopatiju (19 %), infekcije neodređenim patogenima (8 %), CRS (6 %) i bakterijsku infekciju (5 %). Najčešće hematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su limfopeniju (99 %), leukopeniju (95 %), neutropeniju (94 %), anemiju (41 %) i trombocitopeniju (26 %).

Folikularni limfom nakon tri ili više linija sistemske terapije

Podaci o sigurnosti primjene iz ispitivanja ZUMA-5 odnose se na izloženost lijeku Yescarta u ispitivanju faze 2 u kojemu je 119 bolesnika s relapsnim/refraktornim FL-om primilo CAR-pozitivne T-stanice u preporučenoj dozi određenoj na temelju tjelesne težine. Prikazani podaci dobiveni su iz analize podataka nakon 24 mjeseca praćenja, pri čemu je medijan stvarnog trajanja praćenja iznosio 25,9 mjeseci (raspon: od 0,3 do 44,3 mjeseca).

Najznačajnije i najčešće nuspojave bile su CRS (77 %), infekcije (59 %) i encefalopatija (47 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 45 % bolesnika. Najčešće (≥ 5 %) ozbiljne nuspojave uključivale su encefalopatiju (16 %), infekcije neodređenim patogenima (12 %), CRS (12 %) i bakterijsku infekciju (5 %).

Najčešće (≥ 5 %) nehematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su encefalopatiju (14 %), infekcije neodređenim patogenima (11 %), CRS (6 %) i bakterijsku infekciju (5 %). Najčešće

hematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su limfopeniju (99 %), leukopeniju (94 %), neutropeniju (92 %), trombocitopeniju (34 %) i anemiju (33 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prikazane u ovom dijelu zabilježene su u bolesnika izloženih lijeku Yescarta tijekom ispitivanja ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) i ZUMA-7 (n = 170) te dobivene iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redosljedom po padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka Yescarta*

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije		
	vrlo često	infekcije neodređenim patogenima virusna infekcija bakterijska infekcija
	često	gljivična infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	vrlo često	febrilna neutropenija [#] neutropenija [#] limfopenija [#] leukopenija [#] anemija [#] trombocitopenija [#]
	često	koagulopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava		
	vrlo često	sindrom otpuštanja citokina snižena razina imunoglobulina ^b
	često	preosjetljivost
	manje često	hemofagocitna limfohistiocitoza ^{**}
Poremećaji metabolizma i prehrane		
	vrlo često	hiponatrijemija [#] hipofosfatemija [#] hiperuricemija ^{***} hiperglikemija [#] smanjen apetit ^c
	često	hipokalijemija [#] hipokalcijemija [#] hipoalbuminemija [#] dehidracija ^d smanjenje tjelesne težine
Psihijatrijski poremećaji		
	vrlo često	delirij ^e nesanica
	često	anksioznost afektivni poremećaj ^f
Poremećaji živčanog sustava		
	vrlo često	encefalopatija ^g tremor ^h glavobolja ⁱ omaglica ^j
	često	ataksija ^k napadaji, uključujući epileptički status hemipareza paraliza facijalnaog živca ^l periferna neuropatija ^m

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
		mioklonus
	manje često	kvadriplegija edem leđne moždine mijelitis diskalkulija
Srčani poremećaji		
	vrlo često	tahikardija ⁿ aritmija ^o
	često	srčani zastoj zatajivanje srca ^p
Krvožilni poremećaji		
	vrlo često	hipotenzija ^q hipertenzija
	često	tromboza ^r
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		
	vrlo često	kašalj ^s
	često	zatajivanje disanja ^t hipoksija ^u pleuralni izljev edem pluća dispneja ^v upala nosne sluznice ^w
Poremećaji probavnog sustava		
	vrlo često	povraćanje proljev ^x konstipacija bol u abdomenu ^y mučnina
	često	disfagija ^{****} suha usta ^z
Poremećaji jetre i žučí		
	vrlo često	povišene transaminaze ^{aa}
	često	hiperbilirubinemija ^{bb}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	vrlo često	osip ^{cc}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	vrlo često	poremećaj motorike ^{dd} bol u mišićno-koštanom sustavu ^{ee}
	manje često	rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
	često	oštećenje funkcije bubrega ^{ff}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	vrlo često	vrućica ^{gg} edem ^{hh} umor ⁱⁱ zimica
	često	bol
	manje često	sindrom višestruke organske disfunkcije
Poremećaji oka		
	često	oštećenje vida ^{jj}

* Nuspojave lijeka identificirane su u objedinjenoj analizi 397 odraslih bolesnika liječenih lijekom Yescarta u ispitivanjima ZUMA-1, ZUMA-5 i ZUMA-7 i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

** Hemofagocitna limfohistiocitoza zabilježena je u prisutnosti CRS-a.

***Hiperuricemija je identificirana u objedinjenim analizama 227 odraslih bolesnika liječenih lijekom Yescarta u ispitivanjima ZUMA-1 i ZUMA-5.

**** Disfagija je zabilježena kod neurološke toksičnosti i encefalopatije.

Učestalost temeljena na laboratorijskom parametru 3. ili višeg stupnja.

- a. Koagulopatija uključuje koagulopatiju, sniženu vrijednost fibrinogena u krvi, povišenu vrijednost fibrinogena u krvi, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, hipofibrinogenemiju, povišen međunarodni normalizirani omjer, sniženu koncentraciju protrombina, produljeno protrombinsko vrijeme.
- b. Snižene razine imunoglobulina uključuju snižene vrijednosti imunoglobulina G u krvi, hipogamaglobulinemiju.
- c. Smanjen apetit uključuje smanjen apetit, hipofagiju.
- d. Dehidracija uključuje dehidraciju, hipovolemiju.
- e. Delirij uključuje delirij, agitaciju, deluzije, dezorijentiranost, halucinacije, nemir.
- f. Afektivni poremećaj uključuje impulzivno ponašanje, promijenjeno raspoloženje, depresija, napadaj panike.
- g. Encefalopatija uključuje encefalopatiju, agrafiju, promijenjeno stanje svijesti, amneziju, afaziju, afoniju, apraksiju, kognitivni poremećaj, konfuzno stanje, stanje smanjene svijesti, poremećaj pažnje, dizatriju, disgrafiju, diskineziju, dispraksiju, hipersomniju, sindrom neurološke toksičnosti povezan s efektorskim stanicama imunskog sustava, letargiju, leukoencefalopatiju, gubitak svijesti, smetnje pamćenja, mentalne smetnje, promjene mentalnog statusa, metaboličku encefalopatiju, neurotoksičnost, usporen govor, somnolenciju, poremećaj govora, stupor, toksičku encefalopatiju.
- h. Tremor uključuje tremor, titubaciju glave.
- i. Glavobolja uključuje glavobolju, nelagodu u glavi, tenzijsku glavobolju.
- j. Omaglica uključuje omaglicu, posturalnu omaglicu, presinkopu, sinkopu, vrtoglavicu.
- k. Ataksija uključuje ataksiju, poremećaj ravnoteže, poremećaj hoda.
- l. Paraliza facijalnog živca uključuje paralizaciju facijalnog živca, parezu facijalnog živca.
- m. Periferna neuropatija uključuje perifernu neuropatiju, aloiniju, cervikalnu radikulopatiju, hiperesteziju, hipoesteziju, lumbalnu radikulopatiju, paresteziju, perifernu senzoričku neuropatiju, kljenut peronealnog živca.
- n. Tahikardija uključuje tahikardiju, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, sinusnu tahikardiju.
- o. Aritmija uključuje aritmiju, fibrilaciju atriya, undulaciju atriya, atrioventrikulski blok, bradikardiju, blok desne grane, produljenje QT intervala u elektrokardiogramu, ekstrasistole, povećanu srčanu frekvenciju, nepravilnu srčanu frekvenciju, sinusnu bradikardiju, supraventrikulske ekstrasistole, supraventrikulsku tahikardiju, ventrikulsku aritmiju, ventrikulske ekstrasistole, ventrikulsku tahikardiju.
- p. Zatajivanje srca uključuje zatajivanje srca, akutno zatajivanje lijevog ventrikula, smanjenje istisne frakcije, stresnu kardiomiopatiju.
- q. Hipotenzija uključuje hipotenziju, sindrom povećane propusnosti kapilara, dijastoličku hipotenziju, hipoperfuziju, ortostatsku hipotenziju.
- r. Tromboza uključuje trombozu, trombozu aksilarne vene, trombozu brahiocefalične vene, duboku vensku trombozu, okluziju umjetne proteze, emboliju, trombozu jugularne vene, perifernu emboliju, perifernu ishemiju, plućnu emboliju, trombozu slezenske vene, trombozu u umjetnoj protezi.
- s. Kašalj uključuje kašalj, produktivni kašalj, kašalj zbog sindroma gornjih dišnih puteva.
- t. Zatajenje disanja uključuje zatajenje disanja, akutno zatajenje disanja.
- u. Hipoksija uključuje hipoksiju, smanjenu zasićenost kisikom.
- v. Dispneja uključuje dispneju, dispneju pri naporu.
- w. Upala nosne sluznice uključuje alergijski rinitis, rinoreju.
- x. Proljev uključuje proljev, kolitis, enteritis.
- y. Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, nelagodu u abdomenu, bol u donjem abdomenu, bol u gornjem abdomenu, osjetljivost abdomena, dispepsiju, nelagodu u epigastriju.
- z. Suha usta uključuju suha usta, suhe usne.
- aa. Povišene transaminaze uključuju povišene transaminaze, povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišene jetrene enzime, hipertransaminazemiju.
- bb. Hiperbilirubinemija uključuje hiperbilirubinemiju, povišen bilirubin u krvi.
- cc. Osip uključuje osip, osip na mjestu primjene, dermatitis, alergijski dermatitis, bulozni dermatitis, eritem, pruritus, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, pruritički osip, pustularni osip, urtikariju.
- dd. Poremećaji motorike uključuju poremećaj motorike, nevoljne kontrakcije mišića, ukočenost mišića, grčeve u mišićima, spastičnost mišića, zatezanje mišića, napetost mišića, trzanje mišića, slabost u mišićima.
- ee. Bol u mišićno-koštanom sustavu uključuje bol u mišićno-koštanom sustavu, artralgiu, artritis, bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, bol u preponama, mišićno-koštani bol u prsnom košu, mialgiju, bol u vratu, osteoartritis, bol u udovima.
- ff. Oštećenje funkcije bubrega uključuje akutno oštećenje bubrega, povišen kreatinin u krvi, zatajenje bubrega.
- gg. Vrućica uključuje hipertermiju, pireksiju.
- hh. Edem uključuje edem, edem lica, generalizirani edem, lokalizirani edem, genitalni edem, periferni edem, periferno oticanje, oticanje.
- ii. Umor uključuje umor, asteniju, smanjenu aktivnost, malaksalost.
- jj. Oštećenje vida uključuje oštećenje vida, hemianopsiju, zamućen vid, smanjenu oštrinu vida.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

U ispitivanjima ZUMA-1 i ZUMA-7 CRS se pojavio u 92 % bolesnika. Osam posto (8 %) bolesnika imalo je CRS 3. ili višeg stupnja (teški, opasan po život i smrtonosan). Medijan vremena do početka bio je 3 dana (raspon: od 1 do 12 dana), dok je medijan trajanja bio 7 dana (raspon: od 2 do 58 dana). Devedeset devet posto (99 %) bolesnika oporavilo se od CRS-a. U ispitivanju ZUMA-7 nijedan bolesnik liječen terapijom standardne skrbi (engl. *standard of care therapy*, SOCT) nije prijavio slučaj CRS-a.

U ispitivanju ZUMA-5 CRS se pojavio u 77 % bolesnika. Šest posto (6 %) bolesnika imalo je CRS 3. ili višeg stupnja (teški, opasan po život i smrtonosan). Medijan vremena do početka bio je 4 dana (raspon: od 1 do 11 dana), dok je medijan trajanja bio 6 dana (raspon: od 1 do 27 dana). Devedeset devet posto (99 %) bolesnika oporavilo se od CRS-a.

Najčešće nuspojave (≥ 20 %) koje mogu biti povezane s CRS-om uključivale su pireksiju (89 %), hipotenziju (50 %), tahikardiju (47 %), zimicu (30 %) i hipoksiju (24 %). Ozbiljne nuspojave koje mogu biti povezane s CRS-om uključivale su pireksiju (12 %), hipotenziju (5 %), hipoksiju (3 %), aritmiju (3 %), zatajivanje srca (2 %), umor (2 %), glavobolju (2 %), tahikardiju (2 %), srčani zastoј (1 %), dispneju (1 %) i tahipneju (1 %). Smjernice za praćenje i liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Neurološke nuspojave

U ispitivanjima ZUMA-1 i ZUMA-7 neurološke nuspojave pojavile su se u 63 % bolesnika. Dvadeset pet posto (25 %) bolesnika imalo je nuspojave 3. ili višeg stupnja (teške ili opasne po život). Neurološke toksičnosti pojavile su se unutar prvih 7 dana infuzije u 75 % bolesnika. Medijan vremena do početka bio je 6 dana (raspon: od 1 do 133 dana). Medijan trajanja bio je 10 dana, pri čemu je unutar 3 tjedna nakon infuzije došlo do povlačenja nuspojave u 66 % bolesnika.

U ispitivanju ZUMA-5 neurološke nuspojave pojavile su se u 57 % bolesnika. Šesnaest posto (16 %) bolesnika imalo je nuspojave 3. ili višeg stupnja (teške ili opasne po život). Neurološke toksičnosti pojavile su se unutar prvih 7 dana infuzije u 65 % bolesnika. Medijan vremena do početka bio je 7 dana (raspon: od 1 do 177 dana). Medijan trajanja bio je 14 dana, pri čemu je unutar 3 tjedna nakon infuzije došlo do povlačenja nuspojave u 60 % bolesnika.

Najčešće (≥ 5 %) neurološke nuspojave uključivale su encefalopatiju (51 %), tremor (28 %) i delirij (14 %). Ozbiljne neurološke nuspojave prijavljene u bolesnika uključivale su encefalopatiju (18 %), tremor (2 %), delirij (2 %), hemiparezu (1 %) i napadaje (1 %). U ispitivanju ZUMA-7, encefalopatija i tremor zabilježeni su u 49 % odnosno 25 % bolesnika liječenih lijekom Yescarta naspram 8 % odnosno 1 % bolesnika liječenih standardnom terapijom.

Druge neurološke nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima s manjom učestalosti, a uključivale su disfagiju (3 %), mijelitis (0,2 %) i kvadriplegiju (0,2 %).

Smjernice za praćenje i liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Febrilna neutropenija i infekcije

Febrilna neutropenija zabilježena je u 10 % bolesnika nakon infuzije lijeka Yescarta. Infekcije su se pojavile u 48 % bolesnika. Infekcije 3. ili višeg stupnja (teške, opasne po život ili smrtonosne) imalo je 19 % bolesnika. Infekcije neodređenim patogenima, bakterijske i virusne infekcije 3. ili višeg stupnja imalo je 12 %, 6 % odnosno 5 % bolesnika. Najčešće mjesto infekcije neodređenim patogenima bio je dišni sustav. U ispitivanju ZUMA-7, febrilna neutropenija i virusne infekcije zabilježene su u 2 % odnosno 16 % bolesnika liječenih lijekom Yescarta naspram 27 % odnosno 5 % bolesnika liječenih standardnom terapijom. Smjernice za praćenje i liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Produljene citopenije

Neutropenija (uključujući febrilnu neutropeniju), anemija i trombocitopenija 3. ili višeg stupnja pojavile su se u 68 %, 31 % odnosno 23 % bolesnika. Produljena (još uvijek prisutna 30. dana ili s nastupom 30. dana ili kasnije) neutropenija, trombocitopenija i anemija 3. ili višeg stupnja zabilježene su u 26 %, 12 % odnosno 6 % bolesnika. U ispitivanju ZUMA-1, u vrijeme analize 24-mjesečnog praćenja, neutropenija, trombocitopenija i anemija 3. ili višeg stupnja bile su prisutne nakon 93. dana u 11 %, 7 % odnosno 3 % bolesnika. U ispitivanju ZUMA-7, neutropenija i trombocitopenija 3. ili višeg stupnja zabilježene su u 94 % odnosno 26 % bolesnika liječenih lijekom Yescarta naspram 51 % odnosno 63 % bolesnika liječenih standardnom terapijom. Smjernice za liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je prijavljena u 15 % bolesnika liječenih lijekom Yescarta. Kumulativno, 36 (33 %) od 108 bolesnika u ispitivanju ZUMA-1 primilo je intravensku imunoglobulinsku terapiju do analize provedene nakon 54 mjeseca, 28 (16 %) od 170 bolesnika u ispitivanju ZUMA-7 primilo je intravensku imunoglobulinsku terapiju do analize provedene nakon 23,2 mjeseca, dok je 33 (28 %) od 119 bolesnika u ispitivanju ZUMA-5 primilo intravensku imunoglobulinsku terapiju u vrijeme analize provedene nakon 24 mjeseca praćenja. U ispitivanju ZUMA-7, smanjeni imunoglobulini zabilježeni su u 11 % bolesnika liječenih lijekom Yescarta naspram 1 % bolesnika liječenih standardnom terapijom. Smjernice za liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Imunogeničnost

Imunogeničnost lijeka Yescarta procijenjena je pomoću imunoenzimskog testa (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) za detekciju vezivanja protutijela protiv FMC63, protutijela koje nastaje iz anti-CD19 CAR. Jedanaest od 278 bolesnika (4 %) u ispitivanju ZUMA-1 i ZUMA-7 bilo je pozitivno na anti-FMC63 protutijela prije liječenja lijekom Yescarta, a 1 bolesnik (1 %) u ispitivanju ZUMA-7 koji je prije liječenja imao negativan rezultat, imao je nakon liječenja pozitivan rezultat na testu ELISA. Rezultati potvrdnog testa temeljenog na stanicama, u kojem se koristio pravilno smotan i eksprimiran izvanstanični dio CAR-a (ScFv, zglob i *linker*) pokazali su da su svi bolesnici liječeni lijekom Yescarta koji su imali pozitivan početni test ELISA bili negativni na protutijela u svim vremenskim točkama testiranja. Nema dokaza da se kinetika inicijalne ekspanzije i perzistencije lijeka Yescarta ili sigurnost i učinkovitost primjene lijeka Yescarta u tih bolesnika izmijenila. Na početnom testu ELISA u ispitivanju ZUMA-5, 13 od 116 bolesnika (11 %) bilo je pozitivno na protutijela prije liječenja lijekom Yescarta, dok su u 2 ispitanika koja su prije liječenja imala negativne rezultate, rezultati testa nakon liječenja bili pozitivni. Rezultati potvrdnog testa temeljenog na stanicama pokazali su da su svi bolesnici liječeni lijekom Yescarta koji su imali pozitivan rezultat na testu ELISA bili negativni na protutijela prije, tijekom i nakon liječenja.

Posebna populacija

Iskustva s primjenom lijeka Yescarta u bolesnika u dobi ≥ 75 godina su ograničena. Sigurnost i djelotvornost uglavnom su bile slične kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina i bolesnika u dobi < 65 godina liječenih lijekom Yescarta. Ishodi su bili dosljedni kod bolesnika s vrijednosti 0 i 1 prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) i prema spolu.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključuju epileptički status (0,3 %), edem leđne moždine i ICANS.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema podataka o znakovima predoziranja lijekom Yescarta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX70

Mehanizam djelovanja

Yescarta, lijek za autolognu imunoterapiju genetički modificiranim T-stanicama, veže se na stanice raka koje izražavaju CD19 i normalne B-stanice. Nakon djelovanja anti-CD19 CAR T-stanica s ciljanim stanicama koje izražavaju CD19, kostimulacijske domene CD28 i CD3-zeta aktiviraju signalne kaskade koje dalje vode do aktivacije T-stanica, proliferacije, preuzimanja efektorske funkcije i izlučivanja upalnih citokina i kemokina. Taj slijed događaja dovodi do apoptoze i nekroze ciljanih stanica koje izražavaju CD19.

Farmakodinamički učinci

Nakon infuzije lijeka Yescarta, procijenjeni su farmakodinamički odgovori mjerenjem prolaznih povećanja vrijednosti citokina, kemokina i drugih molekula u krvi tijekom 4-tjednog intervala. Analizirane su razine citokina i kemokina kao što su IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ i IL2R α . Najveće povećanje opaženo je u prvih 14 dana nakon infuzije, a razine su se uglavnom vratile na početne vrijednosti u roku od 28 dana.

Analize provedene kako bi se ustanovila povezanost između razina citokina i incidencije CRS-a ili neuroloških događaja pokazale su da su u ispitivanjima ZUMA-1, ZUMA-7 and ZUMA-5 više razine nekoliko imunomodulatornih i proupalnih analita nakon infuzije (vršna vrijednost i AUC u 1. mjesecu) bile povezane s neurološkim pojavama 3. ili višeg stupnja, kao i s CRS-om 3. ili višeg stupnja.

Nakon liječenja očekuje se razdoblje aplazije B-stanica zbog ciljanog učinka lijeka Yescarta na netumorske stanice (engl. *on-target, off-tumor effect*). Među 73 bolesnika u ispitivanju ZUMA-1 s procjenjivim uzorcima na početku ispitivanja, postojanje B-stanica moglo se ustanoviti u njih 40 %; aplazija B-stanica opažena u većine bolesnika na početku ispitivanja bila je pripisana prethodnoj terapiji. Nakon liječenja lijekom Yescarta smanjio se udio bolesnika u kojih su se mogle ustanoviti B-stanice: nakon 3 mjeseca B-stanice mogle su se pronaći u njih 20 %, a nakon 6 mjeseci u njih 22 %. Početak oporavka B-stanica prvo je opažen u 9. mjesecu, kad su se B-stanice mogle pronaći u 56 % bolesnika. Taj trend oporavka B-stanica nastavio se i kasnije, pa su se tako B-stanice mogle ustanoviti u 64 % bolesnika nakon 18 mjeseci te 77 % bolesnika nakon 24 mjeseca. Među 141 bolesnikom u ispitivanju ZUMA-7 s procjenjivim uzorcima na početku ispitivanja, postojanje B-stanica moglo se ustanoviti u njih 57 %. Nakon liječenja lijekom Yescarta, smanjio se udio bolesnika u kojih su se mogle ustanoviti B-stanice: nakon 3 mjeseca B-stanice mogle su se pronaći u njih 38 %, a nakon 6 mjeseci u njih 41 %. Početak oporavka B-stanica bio je vidljiv u 9. mjesecu kad su se B-stanice mogle pronaći u 58 % bolesnika. Taj trend oporavka B-stanica nastavio se i kasnije, pa su se tako B-stanice mogle ustanoviti u 64 % bolesnika nakon 18 mjeseci te 84 % bolesnika nakon 24 mjeseca. U ispitivanju ZUMA-5, postojanje B-stanica moglo se ustanoviti u 75 % od 113 bolesnika s FL-om s procjenjivim uzorcima na početku ispitivanja. Nakon liječenja lijekom Yescarta smanjivao se udio bolesnika u kojih se moglo ustanoviti postojanje B-stanica: nakon 3 mjeseca B-stanice mogle su se pronaći u 40 % bolesnika. S vremenom je opažen oporavak B-stanica, pri čemu se postojanje B-stanica moglo ustanoviti u 61 % bolesnika nakon 24 mjeseca. Bolesnike se nije moralo pratiti nakon progresije, tako da su većinu bolesnika s procjenjivim uzorcima činili oni s terapijskim odgovorom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsni ili refraktorni DLBCL, PMBCL i DLBCL koji je nastao iz folikularnog limfoma nakon dvije ili više linija sistemske terapije (ZUMA-1)

Ukupno 108 bolesnika liječeno je lijekom Yescarta u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 s jednom skupinom bolesnika s r/r agresivnim NHL-om B-stanica. Djelotvornost se temeljila na podacima za 101 bolesnika u fazi 2, uključujući histološki potvrđen DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) ili DLBCL nastao iz folikularnog limfoma (N = 16), prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine. DLBCL u ispitivanju ZUMA-1 uključivao je bolesnike s DLBCL-om koji nisu drugačije specifičirani, s drugim podtipovima DLBCL-a i HGBL-om na osnovi klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine. Četrdeset sedam bolesnika bilo je procjenjivo za status MYC-a, BCL-2 i BCL-6. Kod trideset bolesnika pronađen je dvostruki ekspresor DLBCL-a

(prekomjerna ekspresija i proteina MYC i proteina BCL-2); kod 5 bolesnika utvrđen je HGBL s restrukturiranjem gena *MYC*, *BCL-2* ili *BCL-6* (s dvostrukom i trostrukom translokacijom); a kod 2 bolesnika zapažen je HGBL koji nije drugačije specificiran. Šezdeset šest bolesnika bilo je procjenjivo za klasifikacije prema staničnom podrijetlu (B-stanični limfom stanica germinativnog centra [GCB] ili aktivirani B-stanični limfom [ABC]), a od njih je 49 bolesnika imalo tip GCB, a 17 tip ABC.

Podobni bolesnici bili su u dobi ≥ 18 godina s refraktornom bolesti definiranom kao progresivna bolest (engl. *progressive disease*, PD) ili stabilna bolest (engl. *stable disease*, SD) kao najbolji odgovor na zadnju liniju terapije ili kao progresija bolesti u 12 mjeseci nakon autologne transplantacije matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT). Bolesnici refraktorni na kemoterapiju ili s relapsom nakon dvije ili više linija sistemske terapije u pravilu nisu bili podobni za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Bolesnici su prethodno morali primiti barem terapiju protutijelom anti-CD20 i režim koji sadrži antraciklin. Bolesnici s limfomom središnjeg živčanog sustava, alogeničnom transplantacijom matičnih stanica u anamnezi ili s prethodnom terapijom anti-CD19 CAR ili drugom terapijom genetički modificiranim T-stanicama bili su isključeni. Bolesnici s povijesti poremećaja središnjeg živčanog sustava (kao što su napadaji ili cerebrovaskularna ishemija), srčanom istisnom frakcijom manjom od 50 % ili zasićenosti kisikom manjom od 92 % na sobnom zraku ili autoimunom bolesti koja zahtijeva sistemsku imunosupresiju nisu bili podobni. Medijan trajanja praćenja bio je 63,1 mjesec (još uvijek u tijeku). Sažetak demografskih podataka bolesnika naveden je u tablici 4.

Tablica 4: Sažetak demografskih podataka u fazi 2 ispitivanja ZUMA-1 (analiza 12 mjeseci)

Kategorija	Sve leukafereze (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Svi liječeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
<i>Dob (godine)</i>		
Medijan (min; maks)	58 (23; 76)	58 (23; 76)
≥ 65	23 %	24 %
Muški spol	69 %	67 %
<i>Rasa</i>		
Bijelci	85 %	86 %
Azijci	4 %	3 %
Crnci	4 %	4 %
<i>ECOG status</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Medijan broja prethodnih terapija (min; maks)	3 (1; 10)	3 (1; 10)
Bolesnici s refraktornom bolesti do ≥ 2 prethodne linije terapije	77 %	76 %
Bolesnici s relapsom unutar 1 godine od ASCT-a	20 %	21 %
Bolesnici s međunarodnim prognostičkim indeksom 3/4	46 %	46 %
Bolesnici sa III./IV. stadijem bolesti	85 %	85 %

Lijek Yescarta primijenjen je kao jedna infuzija u ciljnoj dozi od 2×10^6 anti-CD19 CAR T-stanica/kg nakon režima kemoterapije za limfocitnu depleciju od 500 mg/m² ciklofosfamida intravenski i 30 mg/m² fludarabina intravenski 5., 4. i 3. dana prije primjene lijeka Yescarta. Prijelazna kemoterapija između leukafereze i kemoterapije za limfocitnu depleciju nije bila dopuštena. Svi su bolesnici bili hospitalizirani najmanje 7 dana nakon infuzije lijeka Yescarta radi promatranja.

Od 111 bolesnika podvrgnutih leukaferezi, 101 je primio lijek Yescarta. Devet bolesnika nije liječeno prvenstveno zbog progresivne bolesti ili ozbiljnih štetnih događaja nakon uključivanja i prije primanja stanica. Jedan od 111 bolesnika nije primio lijek zbog pogreške u proizvodnji. Medijan vremena od leukafereze do dostave lijeka bio je 17 dana (raspon: od 14 do 51 dan) dok je medijan vremena od leukafereze do infuzije bio 24 dana (raspon: od 16 do 73 dana). Medijan doze iznosio je $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-stanica/kg. Populacija planirana za liječenje (engl. *intent-to-treat population*, ITT) bila je definirana kao svi bolesnici kojima je provedena leukafereza, a modificirana populacija

planirana za liječenje (engl. *modified intent-to-treat population*, mITT) kao svi bolesnici koji su primili lijek Yescarta.

Primarna mjera ishoda bila je stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR). Sekundarne mjere ishoda uključivale su trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i težinu štetnih događaja. Stopa objektivnog odgovora bila je unaprijed određena za testiranje prva 92 liječena bolesnika, i bila je značajno viša od unaprijed određene stope od 20% ($P < 0,0001$).

U primarnoj analizi, na temelju modificirane populacije planirane za liječenje (praćenje u trajanju od najmanje 6 mjeseci) stopa objektivnog odgovora iznosila je 72 %, a stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) 51 %, kako je utvrdilo nezavisno povjerenstvo za procjenu. U analizi podataka nakon 12 mjeseci praćenja (tablica 5) ORR je bio 72 %, a stopa CR-a 51 %. Medijan vremena do odgovora bio je 1,0 mjeseci (raspon: od 0,8 do 6,3 mjeseca). DOR je bio dulji u bolesnika koji su postigli CR u usporedbi s bolesnicima kojima je najbolji odgovor bio djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR). Od 52 bolesnika koji su postigli CR, 7 bolesnika imalo je SD dok je 9 bolesnika imalo PR na početnoj procjeni tumora te su postigli CR tek nakon 6,5 mjeseci. Oba rezultata ORR-a unutar skupine s PMBCL-om i DLBCL-om nastalim iz folikularnog limfoma iznosila su 88 %. Stope CR-a bile su 75 % odnosno 56 %. Rezultat ORR-a za 111 bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje iznosio je 66 %, dok je CR iznosio 47 %. Drugi ishodi bili su u skladu s onima u modificiranoj populaciji planiranoj za liječenje.

U analizi podataka nakon 24 mjeseca praćenja, na temelju modificirane populacije planirane za liječenje (rezultati nezavisnog povjerenstva za procjenu), stopa ORR-a zadržala se na 74 %, a stopa CR-a na 54 %. Medijan vremena do odgovora bio je 1,0 mjeseci (raspon: od 0,8 do 12,2 mjeseca). DOR je bio dulji u bolesnika koji su postigli CR u usporedbi s bolesnicima kojima je najbolji odgovor bio PR (tablica 5). Od 55 bolesnika koji su postigli CR, 7 bolesnika imalo je SD, dok je 10 bolesnika imalo PR na početnoj procjeni tumora te su postigli CR tek 12 mjeseci nakon infuzije lijeka Yescarta. Medijan trajanja odgovora i medijan ukupnog preživljenja još nisu bili postignuti (tablica 5). U analizi podataka nakon 36 mjeseci (medijan praćenja tijekom ispitivanja od 39,1 mjesec) medijan OS-a iznosio je 25,8 mjeseci te je 47 bolesnika (47 %*) još bilo živo. U analizi podataka nakon 48 mjeseci (medijan praćenja tijekom ispitivanja od 51,1 mjesec) medijan OS-a iznosio je 25,8 mjeseci te su 43 bolesnika (44 %*) još bila živa. U analizi podataka nakon 60 mjeseci (medijan praćenja tijekom ispitivanja iznosio je 63,1 mjesec) medijan OS-a iznosio je 25,8 mjeseci te je 42 bolesnika (43 %*) još bilo živo.

*Kaplan-Meierove procjene 3-godišnjih, 4-godišnjih i 5-godišnjih stopa ukupnog preživljenja iznosile su 47 %, 44 % odnosno 43 %.

U fazi 1 ispitivanja ZUMA-1 liječeno je 7 bolesnika. Pet je bolesnika odgovorilo, uključujući 4 s CR-om. U analizi podataka nakon 12 mjeseci praćenja, u 3 se bolesnika CR zadržao 24 mjeseca nakon infuzije lijeka Yescarta. U analizi podataka nakon 24 mjeseca praćenja, u ta se 3 bolesnika CR zadržao 30 do 35 mjeseci nakon infuzije lijeka Yescarta.

Tablica 5: Sažetak rezultata djelotvornosti za fazu 2 ispitivanja ZUMA-1

Kategorija	Sve leukafereze (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Svi liječeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	analiza nakon 12 mjeseci	analiza nakon 24 mjeseca	analiza nakon 12 mjeseci	analiza nakon 24 mjeseca
ORR (%) [95% CI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Trajanje odgovora ^a , medijan (raspon) u mjesecima	14,0 (0,0; 17,3)	NP (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NP (0,0; 29,5)
Trajanje odgovora ^a , CR, medijan (raspon) u mjesecima	NP (0,4; 17,3)	NP (0,4; 29,5)	NP (0,4; 17,3)	NP (0,4; 29,5)
Ukupno preživljenje, medijan (mjeseci) [95% CI]	17,4 (11,6; NP)	17,4 (11,6; NP)	NP (12,8; NP)	NP (12,8; NP)
6 mjeseci ukupno preživljenje (%) [95 % CI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
9 mjeseci ukupno preživljenje (%) [95 % CI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
12 mjeseci ukupno preživljenje (%) [95 % CI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
24 mjeseca ukupno preživljenje (%) [95 % CI]	nije primjenjivo	47,7 (38,2; 56,7)	nije primjenjivo	50,5 (40,4; 59,7)

NP = nije procjenjivo (nije postignuto)

a Trajanje odgovora bilo je cenzurirano u vrijeme transplantacije matičnih stanica za bolesnike u kojih je transplantacija matičnih stanica provedena dok su imali odgovor.

Napomena: U analizi nakon 12 mjeseci medijan praćenja iznosio je 15,1 mjesec. U analizi nakon 24 mjeseca medijan praćenja iznosio je 27,1 mjesec. Ukupno preživljenje odnosi se na razdoblje od datuma leukafereze (ITT) ili infuzije lijeka Yescarta (mITT) do smrti zbog bilo kojeg uzroka.

SCHOLAR-1

Provedena je retrospektivna, objedinjena analiza ishoda na razini bolesnika s refraktornim agresivnim NHL-om (N = 636) (Crump et al., 2017.) kako bi se dobila potvrda za unaprijed određenu kontrolnu stopu odgovora od 20 % i povijesni kontekst za tumačenje rezultata ispitivanja ZUMA-1. Analiza je uključivala bolesnike koji nisu odgovorili (SD ili PD) na zadnju liniju terapije ili koji su imali relaps u 12 mjeseci nakon ASCT-a. Procijenjen je odgovor i preživljenje nakon liječenja dostupnom standardnom terapijom. ORR je bio 26 % [95 % CI (21; 31)] dok je stopa CR-a bila 7 % [95 % CI (3; 15)], s medijanom OS-a od 6,3 mjeseca.

DLBCL i HGBL koji je u relapsu unutar 12 mjeseci od završene prve linije imunokemoterapije ili je na nju refraktoran (ZUMA-7)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Yescarta u odraslih bolesnika s r/r B-velikostaničnim limfomom (LBCL) dokazane su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 3 (ZUMA-7). Bolesnicima uključenim u ispitivanje većinom je bio dijagnosticiran podtip DLBCL i HGBL na temelju klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine. Svi bolesnici primili su prvu liniju kemoterapije temeljenu na rituksimabu i antraciklinu. Ukupno 359 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 u skupinu koja je primila jednu infuziju lijeka Yescarta ili u skupinu koja je liječena terapijom standardne skrbi (SOCT) (definirano kao 2 do 3 ciklusa standardne imunokemoterapije [R-ICE, R-DHAP ili R-DHAX, R-ESHAP ili R-GDP] nakon koje je slijedila visokodozna terapija (eng. *high-dose therapy*, HDT) i ASCT u onih s odgovorom bolesti). Randomizacija je bila stratificirana na temelju odgovora na prvu liniju terapije (primarno refraktoran naspram relapsa ≤ 6 mjeseci od prve linije terapije naspram > 6 i ≤ 12 mjeseci od prve linije terapije) i prema međunarodnom prognostičkom indeksu (MPI) prilagođenom za dob (od 0 do 1 naspram od 2 do 3) za drugu liniju terapije prema procjeni u vrijeme probira. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s prethodnim HSCT-om, otkrivenim malignim stanicama u cerebrospinalnom likvoru ili metastazama u mozgu, s rezultatom ECOG funkcionalnog statusa od 2 ili većim i limfomom središnjeg živčanog sustava u anamnezi. Isključeni su bolesnici s aktivnim ili ozbiljnim infekcijama, no bolesnici s jednostavnim infekcijama mokraćnog sustava i nekomplikiranim bakterijskim faringitisom mogli su sudjelovati ako je postojao odgovor na aktivno liječenje.

Nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju, lijek Yescarta primijenjen je kao jedna intravenska infuzija u ciljnoj dozi od 2×10^6 anti-CD19 CAR T-stanica/kg (maksimalna doza: 2×10^8 stanica). Režim limfocitne deplecije sastojao se od ciklofosfamida u dozi od 500 mg/m^2 intravenski i fludarabina u dozi od 30 mg/m^2 intravenski, oba primijenjena 5., 4. i 3. dana prije lijeka Yescarta. Bolesnicima s velikim tumorskim opterećenjem na probiru mogla se između leukaferoze i kemoterapije za limfocitnu depleciju primijeniti prijelazna terapija koja ne mijenja tijekom bolesti, ograničena na kortikosteroide.

U ukupnoj populaciji u ispitivanju medijan dobi bio je 59 godina (raspon: od 21 do 81 godine); 66 % bili su muškarci, a 83 % bijelci. Sedamdeset četiri posto bolesnika imalo je primarno refraktoran LBCL, a u 26 % bolesnika nastupio je relaps unutar 12 mjeseci od prve linije terapije. Za drugu liniju terapije bolesnici su imali rezultat MPI prilagođen za dob od 0 do 1 (55 %) ili od 2 do 3 (45 %) i ECOG funkcionalni status 0 (54 %) ili 1 (46 %). Medijan trajanja ispitivanja iznosio je 24,9 mjeseci.

Bolesnici u skupini koja je primila lijek Yescarta i skupini SOCT bili su kategorizirani kao DLBCL koji nije drugačije specificiran / bez druge moguće klasifikacije (126 bolesnika odnosno 120 bolesnika); DLBCL koji je nastao iz folikularnog limfoma (19 bolesnika odnosno 27 bolesnika); HGBL s preuredbom gena *MYC*, *BCL2* i/ili *BCL6* (s dvostrukom ili trostrukom translokacijom) (31 bolesnik odnosno 25 bolesnika) ili HGBL koji nije drugačije specificiran (1 bolesnik u skupini SOCT); preostali ispitanici kategorizirani su kao „nije potvrđeno“, „nedostaju“ ili „drugo“.

Od 180 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primila lijek Yescarta, 178 bolesnika bilo je podvrgnuto leukaferoze, a 170 ih je primilo lijek Yescarta. Među liječenim bolesnicima njih 60 (33 %) primilo je prijelaznu terapiju kortikosteroidima. Nije bilo nikakvih grešaka u proizvodnji. Osam bolesnika (4 %) nije bilo liječeno nakon provedene leukaferoze prvenstveno zbog progresivne bolesti, ozbiljnih štetnih događaja ili smrti. Medijan vremena od leukaferoze do isporuke lijeka bio je 13 dana (raspon: od 10 do 24 dana), a od leukaferoze do infuzije lijeka Yescarta 26 dana (raspon: od 16 do 52 dana). Medijan doze iznosio je $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-stanica/kg. Svih 170 bolesnika koji su primili lijek Yescarta praćeno je u zdravstvenoj ustanovi najmanje 7 dana. Od 179 bolesnika randomiziranih u skupinu SOCT 36 % bolesnika primilo je visokodoznu terapiju ASCT-om, a 56 % bolesnika primilo je staničnu imunoterapiju nakon što poslije randomizacije u skupinu SOCT nije bilo odgovora na terapiju ili je došlo do relapsa.

Mjera primarnog ishoda bila je preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) na temelju zaslijepljene centralne procjene. Sažetak rezultata djelotvornosti u ukupnoj populaciji prikazan je u tablici 6, a Kaplan-Meierova krivulja za EFS prikazana je na slici 1. EFS za 24-mjesečno razdoblje iznosio je 40,5 % [95 % CI: 33,2; 47,7] u skupini koja je primila lijek Yescarta i 16,3 % [95 % CI: 11,1; 22,2] u skupini SOCT. Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) u skupini koja je primila lijek Yescarta bio je 14,7 mjeseci (95 % CI: 5,4; NP) u usporedbi s 3,7 mjeseci (95 % CI: 2,9; 5,3) u skupini SOCT (HR: 0,490 [95 % CI: 0,368; 0,652]). Dosljedna djelotvornost opažena je u odabranim podskupinama uključujući odgovor na prvu liniju terapije, rezultat MPI-a prilagođenog za dob za drugu liniju, ECOG funkcionalni status, dob, status limfoma s dvostrukom ekspresijom i podtip HGBL-a. Kad se provodila unaprijed određena međuanaliza u vrijeme primarne analize EFS-a, podaci o ukupnom preživljenju nisu bili spremni. Među bolesnicima s HGBL-om prema središnjem laboratoriju, Yescarta je pokazala poboljšanje EFS-a u usporedbi sa SOCT-om (HR: 0,285 [95 % CI: 0,137; 0,594]). U bolesnika liječenih lijekom Yescarta, ORR je iznosio 81 % (95 % CI: 62,5 %; 92,5 %), a stopa CR-a bila je 68 % (95 % CI: 48,6 %; 83,3 %) u odnosu na 42 % (95 % CI: 23,4 %; 63,1 %) odnosno 23 % (95 % CI: 9,0 %; 43,6 %) u skupini SOCT.

Tablica 6. Sažetak rezultata djelotvornosti u ispitivanju ZUMA-7 (primarna analiza)

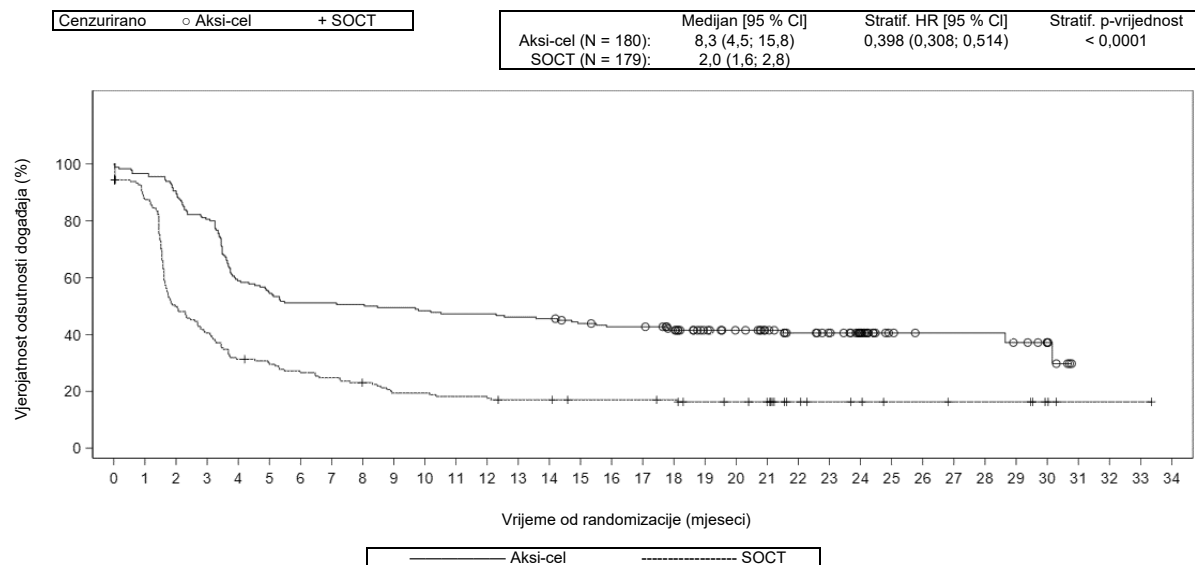
	Yescarta N = 180	Terapija standardne skrbi N = 179
Preživljenje bez događaja		
Broj događaja (%)	108 (60)	144 (80)

Medijan, mjeseci [95 % CI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratificiran omjer hazarda [95 % CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratificirana log-rang p-vrijednost	<0,0001	
Stopa objektivnog odgovora (%) [95 % CI]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Omjer izgleda [95 % CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratificirana p-vrijednost CMH testa	<0,0001	
Stopa potpunog odgovora (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Stopa djelomičnog odgovora (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

CI, interval pouzdanosti; NP, nije procjenjivo; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel

a Kaplan-Meierova metoda

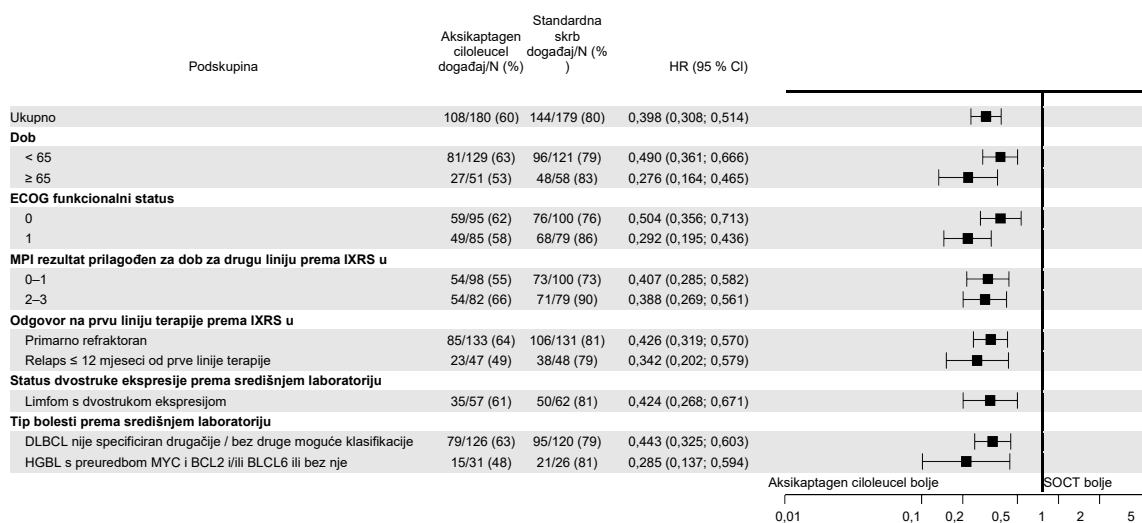
Slika 1. Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez događaja u ispitivanju ZUMA-7



Ispitanici pod rizikom

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

Slika 2. Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za preživljenje bez događaja u odabranim podskupinama u ispitivanju ZUMA-7



CI, interval pouzdanosti; IxRS, interaktivni glasovni/mrežni sustav odgovora

Tip bolesti odredivan u središnjem laboratoriju bio je potvrđen u 303 od 359 bolesnika. Preostale bolesnike središnji laboratorij kategorizirao je kao „nije potvrđeno“, „nedostaje“ ili „drugo“.

Refraktorni ili relapsni FL nakon tri ili više linija sistemske terapije (ZUMA-5)

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Yescarta u odraslih bolesnika s FL-om procijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom bolesnika koja je uključivala bolesnike s r/r FL-om, na temelju klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine.

Podobni bolesnici bili su u dobi ≥ 18 godina s refraktornom bolesti nakon 2 ili više linija prethodne terapije. Prethodna terapija morala je uključivati anti-CD20 monoklonsko protutijelo u kombinaciji s alkilirajućim agensom (monoterapija anti-CD20 protutijelom nije se računala kao linija terapije u određivanju podobnosti). Bolesnici sa stabilnom bolešću (bez relapsa) > 1 godine nakon završetka zadnje terapije nisu se smatrali podobnim. Bolesnici s limfomom središnjeg živčanog sustava, alogeničnom transplantacijom matičnih stanica u anamnezi ili s prethodnom terapijom anti-CD19 CAR ili drugom prethodnom terapijom genetički modificiranim T-stanicama bili su isključeni. Podobni nisu bili ni bolesnici s anamnezom poremećaja središnjeg živčanog sustava (kao što su napadaji ili cerebrovaskularna ishemija), srčanom istisnom frakcijom lijeve klijetke manjom od 50 % ili zasićenosti kisikom manjom od 92 % na sobnom zraku ili autoimunom bolesti koja zahtijeva sistemske imunosupresije. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s aktivnim ili ozbiljnim infekcijama i bolesnici s FL-om 3.b stupnja. Stvarno trajanje praćenja bilo je 25,9 mjeseci (raspon: od 0,3 do 44,3 mjeseca, još uvijek u tijeku). Sažetak demografskih podataka bolesnika naveden je u tablici 7.

U vrijeme primarne analize u ispitivanje je bilo uključeno (tj. oni kojima je provedena leukaferza) 122 bolesnika s FL-om uključujući 75 bolesnika koji su primili 3 ili više linija prethodne terapije. U razdoblju između završetka prikupljanja podataka za primarnu analizu i završetka prikupljanja podataka za analizu 24-mjesečnog praćenja, nijedan dodatni bolesnik s FL-om nije bio uključen u ispitivanje ili liječen lijekom Yescarta.

Tablica 7: Sažetak demografskih podataka bolesnika s FL-om iz ispitivanja ZUMA-5 (24-mjesečna analiza)

Kategorija	Sve leukaferze (N = 122)	Sve leukaferze s ≥ 3 linije terapije (N = 75*)
<i>Dob (godine)</i>		
Medijan (min; maks)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30 %	31 %
Muški spol	60 %	63 %
<i>Rasa</i>		
Bijelci	93 %	93 %
Azijci	2 %	4 %
Crnci	2 %	1 %
<i>ECOG status</i>		
ECOG 0	63 %	59 %
ECOG 1	37 %	41 %
Velika tumorska masa definirana prema kriterijima skupine GELF	52 %	57 %
Medijan broja prethodnih terapija (min; maks)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Bolesnici s refraktornom bolesti do ≥ 2 linije prethodne terapije	30 %	24 %
Bolesnici s III./IV. stadijem bolesti	86 %	86 %
Bolesnici s prethodnom autolognom transplantacijom matičnih stanica	25 %	29 %
Prethodno liječenje inhibitorom PI3K	26 %	40 %
Vrijeme od prve terapije kombinacijom anti-CD20 i kemoterapije do relapsa < 24 mjeseca	54 %	51 %

* Svi bolesnici s lokalno potvrđenom dijagnozom, uključujući 60 bolesnika s centralizirano potvrđenom dijagnozom. Broj bolesnika podvrgnutih leukaferzi (n = 75) i liječenih bolesnika (n = 73).

Lijek Yescarta primijenjen je kao jedna intravenska infuzija u ciljnoj dozi od 2×10^6 anti-CD19 CAR T-stanica/kg nakon režima kemoterapije za limfocitnu depleciju od 500 mg/m² ciklofosfamida intravenski i 30 mg/m² fludarabina intravenski, oba primijenjena 5., 4. i 3. dana prije lijeka Yescarta. Svi su bolesnici bili hospitalizirani najmanje 7 dana nakon infuzije lijeka Yescarta radi promatranja. Primjena lijeka Yescarta i kasnije praćenje provodilo se dosljedno u oba ispitivanja, ZUMA-5 i ZUMA-1.

Primarna analiza provedena je kad je najmanje 80 bolesnika s FL-om, uzastopno uključenih u ispitivanje, ispunilo najmanje 12 mjeseci praćenja od prve procjene odgovora. Mjera primarnog ishoda bio je ORR. Mjere sekundarnog ishoda obuhvaćale su stopu CR-a, ORR i CR u bolesnika koji su primili 3 ili više linija prethodne terapije, DOR, OS i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) te incidenciju štetnih događaja. Tri od 122 bolesnika s FL-om uključena u ispitivanje u vrijeme primarne analize nisu bila liječena, prvenstveno zbog nepodobnosti, zbog potpune remisije ili smrti prije liječenja.

Analiza podataka 24-mjesečnog praćenja provedena je kada je najmanje 80 bolesnika s FL-om praćeno najmanje 24 mjeseca nakon infuzije.

U vrijeme analize podataka 24-mjesečnog praćenja, nijedan dodatni bolesnik nije bio podvrgnut leukaferazi niti je bio liječen lijekom Yescarta. Nije bilo nikakvih grešaka u proizvodnji. Medijan vremena od leukaferaze do izrade lijeka bio je 12 dana (raspon: od 10 do 37 dana), medijan vremena od leukaferaze do isporuke lijeka bio je 17 dana (raspon: od 13 do 72 dana), dok je medijan vremena od leukaferaze do infuzije lijeka Yescarta bio 27 dana (raspon: od 19 do 330 dana). Medijan doze iznosio je $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-stanica/kg.

U vrijeme završetka prikupljanja podataka za primarnu analizu, u ispitivanje su bila uključena 122 bolesnika s FL-om. Među 75 bolesnika s FL-om uključenih u ispitivanje, koji su primili 3 ili više linija prethodne terapije, ORR je iznosio 91 %, a stopa CR-a bila je 77 %.

Analiza podataka 24-mjesečnog praćenja provedena je za 122 bolesnika s FL-om, pri čemu je njih 119 bilo liječeno lijekom Yescarta. Od tih 122 bolesnika s FL-om, 75 je primilo 3 ili više linija prethodne terapije, što je dovelo do ORR-a od 91 % i stope CR-a od 77 %. Medijan vremena do odgovora bio je 1 mjesec (raspon: od 0,8 do 3,1 mjesec), medijan DOR-a bio je 38,6 mjeseci, a udio bolesnika s odgovorom koji su održali odgovor nakon 24 mjeseca iznosio je 62 %. PR je u početku postiglo 29 od 75 bolesnika s FL-om koji su primili 3 ili više linija prethodne terapije, a od toga je broja 19 bolesnika kasnije postiglo CR. Analiza podskupina uključivala je ORR u refraktornih bolesnika (88 %), rezultat međunarodnog prognostičkog indeksa za folikularne limfome (engl. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI) ≥ 3 (94 %), veliko tumorsko opterećenje (91 %), progresiju bolesti unutar 24 mjeseca od prve imunoterapije (89 %) i prethodno liječenje inhibitorom PI3K (90 %). Ključni rezultati djelotvornosti za bolesnike s FL-om s 3 ili više linija prethodne terapije sažeto su navedeni u tablici 8.

Tablica 8: Sažeti prikaz rezultata djelotvornosti u svih bolesnika s FL-om i 3 ili više linija prethodne terapije uključenih u ispitivanje ZUMA-5 (24-mjesečna analiza)

Kategorija	Sve leukaferaze (ITT) N = 75*
ORR ^a (%)	91 %
[95 % CI]	(82; 96)
CR (%)	77 %
PR (%)	13 %
Trajanje odgovora ^b , medijan u mjesecima	38,6
[95 % CI]	(24,7; NP)
(raspon)	(0,0; 38,6)
Stalni odgovor (n)	42
Stopa nastavljene remisije ^b % [95 % CI]	
12-mjesečna	79,5(67,2; 87,6)
18-mjesečna	75,5 (62,5; 84,6)
24-mjesečna	67,6 (52,7; 78,7)

CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); NP, nije procjenjivo; ORR, objektivni odgovor (engl. *objective*

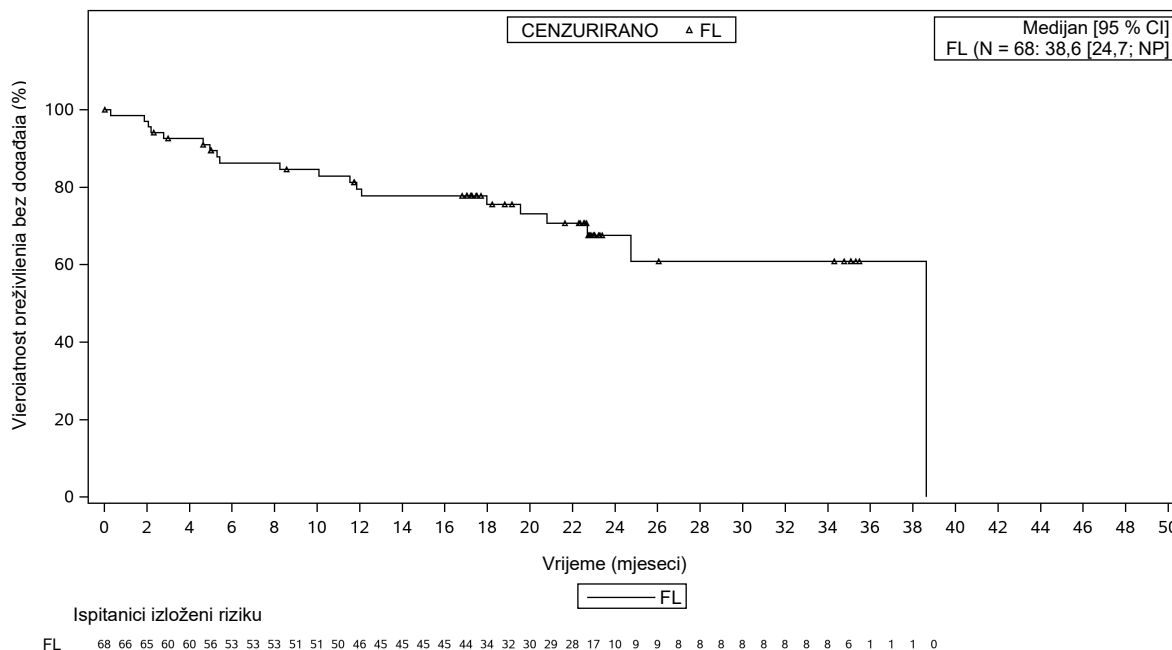
response); CR, potpuni odgovor (engl. *complete response*); PR, djelomični odgovor (engl. *partial response*)

a. Prema Lugano klasifikaciji međunarodne radne skupine (Cheson 2014.), kako je procijenilo nezavisno povjerenstvo za radiološku ocjenu.

b. Mjereno od datuma prvog objektivnog odgovora do datuma progresije ili smrti.

* Svi bolesnici s lokalno potvrđenom dijagnozom, uključujući 60 bolesnika s centralizirano potvrđenom dijagnozom. Broj bolesnika podvrgnutih leukaferezi (n = 75) i liječenih bolesnika (n = 73).

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja za DOR u skupini u kojoj su svi podvrgnuti leukaferezi, bolesnici s objektivnim odgovorom (bolesnici s FL-om koji su primili 3 ili više linija prethodne terapije, 24-mjesečna analiza, nezavisno povjerenstvo za procjenu)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Yescarta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje neoplazmi zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lijek Yescarta sadrži ljudske autologne T-stanice. Očekivani rezidualni produkti uobičajeni su produkti raspada stanica koji su rezultat prirodnih mehanizama uklanjanja tvari iz stanica. Stoga se očekuje da će CAR T-stanice dane infuzijom s vremenom biti uklonjene.

Stanična kinetika

Nakon infuzije lijeka Yescarta anti-CD19 CAR T-stanice pokazale su na početku brzu ekspanziju poslije koje je, do 3. mjeseca, slijedilo smanjenje do razina blizu početnih. Vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica pojavile su se u prvih 7 do 14 dana nakon dana infuzije lijeka Yescarta. Dob (raspon: od 21 do 80 godina) i spol nisu imali značajan utjecaj na AUC i vršne vrijednosti lijeka Yescarta..

Među bolesnicima u ispitivanju ZUMA-1 medijan vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica u krvi bio je 38,3 stanica/ μ l (raspon: 0,8 – 1513,7 stanica/ μ l), što se smanjilo na medijan od 2,1 stanica/ μ l do 1 mjeseca (raspon: 0 – 167,4 stanica/ μ l) i na medijan od 0,4 stanice/ μ l do 3 mjeseca (raspon 0 – 28,4 stanica/ μ l) nakon infuzije lijeka Yescarta. Među bolesnicima u ispitivanju ZUMA-7 medijan vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica u krvi iznosio je 25,84 stanice/ μ l (raspon: od 0,04 do 1173,25 stanica/ μ l), a onda se razina smanjivala prema početnoj razini u bolesnika koje se moglo procijeniti do 3 mjeseca (0,35 stanica/ μ l; raspon: od 0,00 do 28,44 stanica/ μ l), ali se još uvijek mogla detektirati u 12 od 30 bolesnika koje se moglo procijeniti do 24 mjeseca nakon liječenja.

Među bolesnicima u ispitivanju ZUMA-5 medijan vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica u krvi bio je 37,6 stanica/ μ l (raspon: 0,5 – 1415,4 stanica/ μ l). Medijan vremena do vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica u krvi bio je 8 dana nakon infuzije (raspon: od 8 do 371 dan). Do isteka 3 mjeseca razine anti-CD19 CAR T-stanica smanjile su se gotovo do početnih razina, do medijana od 0,3 stanice/ μ l (raspon: 0 – 15,8 stanica/ μ l).

Među bolesnicima u ispitivanju ZUMA-1 broj anti-CD19 CAR T-stanica u krvi bio je pozitivno povezan s objektivnim odgovorom (CR ili PR). Medijan vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica u bolesnika s odgovorom (N = 71) bio je 216 % viši u usporedbi s odgovarajućom razinom u bolesnika bez odgovora (N = 25) (43,6 stanica/ μ l naspram 20,2 stanica/ μ l). Medijan vrijednosti AUC₀₋₂₈ u bolesnika s odgovorom (N = 71) bio je 253 % odgovarajuće razine u bolesnika bez odgovora (N = 25) (562,0 dana \times stanice/ μ l naspram 222,0 dana \times stanice/ μ l).

Među bolesnicima u ispitivanju ZUMA-7 broj anti-CD19 CAR T-stanica u krvi bio je pozitivno povezan s objektivnim odgovorom (CR ili PR). Medijan vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica u bolesnika s odgovorom (n = 142) bio je oko 275 % viši u usporedbi s odgovarajućom razinom u bolesnika bez odgovora (n = 20) (28,9 stanica/ μ l naspram 10,5 stanica/ μ l). Medijan vrijednosti AUC₀₋₂₈ u bolesnika s odgovorom (n = 142) bio je oko 417 % viši od odgovarajuće razine u bolesnika bez odgovora (n = 20) (292,9 dana \times stanice/ μ l naspram 70,1 dan \times stanice/ μ l).

Među bolesnicima s FL-om u ispitivanju ZUMA-5 medijan vršnih razina anti-CD19 CAR T-stanica u krvi u bolesnika s odgovorom (n = 112) naspram bolesnika koji nisu imali odgovor (n = 5) bio je 38,0 stanica/ μ l odnosno 31,3 stanica/ μ l. Medijan vrijednosti AUC₀₋₂₈ u bolesnika s odgovorom naspram bolesnika koji nisu imali odgovor bio je 454,8 stanica/ μ l•dani odnosno 247,1 stanica/ μ l•dani.

Ispitivanja lijeka Yescarta u bolesnika s oštećenjem jetrene i bubrežne funkcije nisu provedena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Yescarta se sastoji od genetički modificiranih ljudskih T-stanica, tako da ne postoje reprezentativni *in vitro* testovi, *ex vivo* modeli niti *in vivo* modeli koji mogu dati precizan odgovor u vezi toksikoloških značajki ljudskog proizvoda. Stoga nisu provedena tradicionalna toksikološka ispitivanja za razvoj lijeka.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti ili genotoksičnosti s lijekom Yescarta.

Nisu provedena ispitivanja za procjenu učinaka lijeka Yescarta na plodnost, reprodukciju i razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Cryostor CS10 (sadrži DMSO)
natrijev klorid
ljudski albumin

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godinu

Nakon završenog odmrzavanja lijek Yescarta stabilan je do 3 sata na sobnoj temperaturi (20 °C do 25 °C). Međutim, s infuzijom lijeka Yescarta mora se započeti u roku od 30 minuta od završenog odmrzavanja, a ukupno vrijeme infuzije lijeka Yescarta ne smije premašiti 30 minuta.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Vrećica lijeka Yescarta mora se čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -150 °C) i lijek mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za infuziju kako bi se osiguralo da se vijabilne žive autologne stanice mogu primijeniti bolesniku. Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica od etilenvinilacetata za kriopohranu sa zatvorenim dodatnom cijevi i dva dostupna priključka sadrži približno 68 ml stanične disperzije.

Jedna vrećica za kriopohranu zasebno je pakirana u kazetu za isporuku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zračenje može dovesti do inaktivacije lijeka.

Mjere koje treba provesti prije rukovanja ili primjene lijeka

Unutar ustanove lijek Yescarta treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Yescarta moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i zaštitnih naočala) kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

- Provjerite odgovara li bolesnikov identitet (ID) identifikacijskim oznakama bolesnika na kazeti lijeka Yescarta.
- Vrećicu lijeka Yescarta ne smije se izvaditi iz metalne kazete ako podaci o bolesniku na naljepnici ne odgovaraju bolesniku kojemu je vrećica namijenjena.
- Kad je identitet bolesnika potvrđen, izvadite vrećicu lijeka Yescarta iz metalne kazete.
- Provjerite da podaci o bolesniku na naljepnici koja se nalazi na metalnoj kazeti odgovaraju podacima na naljepnici na vrećici.
- Vrećicu lijeka pregledajte prije odmrzavanja kako biste provjerili da nema nikakvih oštećenja. Ako na vrećici opazite nedostatke, slijedite nacionalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla (ili se odmah obratite tvrtki Kite).

Odmrzavanje

- Infuzijsku vrećicu stavite u drugu vrećicu.
- Lijek Yescarta odmrznite na temperaturi od približno 37 °C pomoću vodene kupelji ili metode suhog odmrzavanja dok ne iščeznu znakovi leda unutar vrećice s infuzijom. Sadržaj vrećice pažljivo promiješajte kako bi se raspršile nakupine staničnog materijala. Ako vidljive nakupine staničnog materijala i dalje budu prisutne, nastavite pažljivo miješati sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nakon pažljivog ručnog miješanja. Lijek Yescarta ne smije se ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju prije infuzije. Odmrzavanje traje otprilike 3 do 5 minuta.

- Nakon odmrzavanja lijek Yescarta stabilan je na sobnoj temperaturi (20 °C do 25 °C) do 3 sata. Međutim, s infuzijom lijeka Yescarta mora se započeti u roku od 30 minuta nakon završetka odmrzavanja.

Primjena

- Ne smije se upotrijebiti filter za leukocitnu depleciju.
- Tocilizumab i oprema za hitne slučajeve moraju biti dostupni prije infuzije i tijekom razdoblja praćenja. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Za primjenu lijeka Yescarta preporučuje se centralni venski pristup.
- Samo za autolognu primjenu.
- Ponovno potvrdite da identitet bolesnika odgovara identifikacijskim oznakama bolesnika na vrećici lijeka Yescarta.
- Prije infuzije napunite cijevi 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida (0,154 mmol natrija po ml).
- Infundirajte cjelokupni sadržaj vrećice lijeka Yescarta u roku od 30 minuta pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe.
- Tijekom infuzije vrećicu lijeka Yescarta lagano protresite kako bi se spriječilo nakupljanje stanica.
- Kad se infuzijom primijeni cjelokupni sadržaj vrećice, isperite cijevi 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida (0,154 mmol natrija po ml) pri istoj brzini infuzije kako bi se osiguralo da je primijenjena sva količina lijeka Yescarta.

Nehotično izlaganje

U slučaju nehotičnog izlaganja treba slijediti nacionalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Yescarta moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u kontaktu s lijekom Yescarta (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno zarazni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1299/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Sjedinjene Američke Države

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ključni elementi:

Dostupnost tocilizumaba i specijalizirana bolnička ustanova

Nositelj odobrenja će osigurati da su bolnice i s njima povezani centri koji primjenjuju lijek Yescarta kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije na način da:

- osiguraju da je u bolničkoj ustanovi prije infuzije lijeka Yescarta za svakog bolesnika odmah dostupna jedna doza tocilizumaba. Zdravstvena ustanova treba imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, potrebno je osigurati da su u zdravstvenoj ustanovi dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- osiguraju da su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili edukacijski program.

Edukacijski program – Prije puštanja lijeka Yescarta u promet, nositelj odobrenja mora u svakoj državi članici dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski program za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Yescarta stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati lijek Yescarta dobiju dokument sa smjernicama kako bi se:

- olakšalo prepoznavanje CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- olakšalo liječenje CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- osiguralo odgovarajuće praćenje CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava
- olakšalo davanje svih važnih informacija bolesnicima
- osiguralo odgovarajuće i primjereno izvješćivanje o nuspojavama
- osiguralo davanje detaljnih uputa za postupak odmrzavanja
- osiguralo da je u bolničkoj ustanovi za svakog bolesnika dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba prije liječenja; u iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, potrebno je osigurati da su u zdravstvenoj ustanovi dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a.

Edukacijski program za bolesnike

Program treba bolesnike informirati i objasniti im:

- rizike za pojavu CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava povezanih s lijekom Yescarta
- potrebu da simptome odmah prijave svom liječniku
- potrebu da ostanu u blizini ustanove u kojoj su primili lijek Yescarta najmanje 4 tjedna nakon infuzije lijeka Yescarta
- potrebu da sa sobom uvijek nose karticu s upozorenjima za bolesnika.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se procijenio sigurnosni profil, uključujući dugoročnu sigurnost u bolesnika s B-limfocitnim malignitetima liječenih aksikaptagen ciloleucelom nakon stavljanja lijeka u promet, podnositelj zahtjeva treba provesti i dostaviti ispitivanje na osnovi registra.	<ul style="list-style-type: none">• Ažurirati izvješća: godišnja izvješća o sigurnosti primjene lijeka i petogodišnja privremena izvješća• Konačno izvješće rezultata ispitivanja: prosinac 2038.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKI SPREMNIK (KAZETA)

1. NAZIV LIJEKA

Yescarta 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju
aksikaptagen ciloleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne T-stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira anti-CD19 CD28/CD3-zeta kimerični antigenski receptor (CAR) s ciljnom dozom od 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg.

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: Cryostor CS10 (sadrži DMSO), ljudski albumin, natrijev klorid. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Jedna sterilna vrećica za infuziju.

Sadržaj: približno 68 ml stanične disperzije.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne izlagati zračenju.

Pažljivo promiješajte sadržaj vrećice tijekom odmrzavanja.

NEMOJTE koristiti filter za leukocitnu depleciju.

STANITE. Potvrdite identitet bolesnika prije infuzije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ≤ -150 °C.
Nemojte ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1299/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serijski broj:
Kite ID bolesnika:
Dodatni ID bolesnika:
Ime i prezime bolesnika:
Datum rođenja bolesnika:
SEC:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA ZA INFUZIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yescarta 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju
aksikaptagen ciloleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)
Samo za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Seriya:
Kite ID bolesnika:
Dodatni ID bolesnika:
Ime i prezime bolesnika:
Datum rođenja bolesnika:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna sterilna vrećica za infuziju.
Sadržaj: približno 68 ml stanične disperzije.

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.
Provjerite ID bolesnika.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yescarta 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju aksikaptagen ciloleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati Karticu s upozorenjima za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite navedene upute.
- Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek pokažite liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu liječniku ili odlasku u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yescarta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek Yescarta
3. Kako se daje lijek Yescarta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yescarta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yescarta i za što se koristi

Yescarta je lijek za gensku terapiju koji se primjenjuje za liječenje odraslih osoba s agresivnim difuznim B-velikostaničnim limfomom, primarnim medijastinalnim B-velikostaničnim limfomom i folikularnim limfomom koji zahvaćaju limfno tkivo (dio imunosnog sustava), koje utječe na vrstu leukocita naziva B-limfociti i druge organe u tijelu. Prevelik broj tih abnormalnih leukocita nakuplja se u Vašem tkivu i to uzrokuje simptome koje možda imate.

Ovaj lijek izrađen je baš za Vas, za jednu primjenu Vaših vlastitih modificiranih leukocita.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Yescarta

Ne smijete primiti lijek Yescarta:

- ako ste alergični na aksikaptagen ciloleucel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ne možete primiti terapiju pod nazivom kemoterapija za limfocitnu depleciju, kojom se smanji broj bijelih krvnih stanica u krvi (pogledajte također dio 3 „Kako se daje lijek Yescarta“).

Upozorenja i mjere opreza

Lijek Yescarta izrađen je isključivo iz Vaših vlastitih leukocita. Smije se dati samo Vama (autologna primjena).

Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Yescarta ako:

- imate problema sa živčanim sustavom (npr. napadaje, moždani udar ili gubitak pamćenja)
- imate problema s bubrežima
- imate mali broj krvnih stanica (u krvnoj slici)

- imali ste transplantaciju matičnih stanica u posljednja 4 mjeseca
- imate problema s plućima, srcem ili krvnim tlakom (visok ili nizak krvni tlak)
- imate znakove i simptome reakcije presatka protiv primatelja; ta se bolest pojavljuje kada transplantirane stanice napadaju tijelo bolesnika, izazivajući simptome kao što su osip, mučnina, povraćanje, proljev i krvava stolica
- primijetite pogoršanje simptoma raka; u slučaju limfoma to može uključivati povišenu temperaturu, osjećaj slabosti, noćno znojenje, nagli gubitak tjelesne težine
- imate infekciju; infekcija će se liječiti prije infuzije lijeka Yescarta
- imali ste infekciju virusom hepatitisa B, hepatitisa C ili virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku prije nego što primite lijek Yescarta.

Pretrage i provjere

Prije nego što primite lijek Yescarta liječnik će Vam:

- provjeriti pluća, srce i krvni tlak
- provjeriti znakove infekcije; infekcija će se liječiti prije davanja lijeka Yescarta
- provjeriti da Vam se rak ne pogoršava
- provjeriti znakove reakcije presatka protiv primatelja koja se može pojaviti nakon transplantacije
- provjeriti koncentraciju mokraćne kiseline i broj stanica raka u krvi. Ova će provjera pokazati koliko je vjerojatna pojava stanja koje se naziva sindrom tumorske lize. Možda ćete dobiti lijekove koji sprječavaju pojavu tog stanja.
- provjeriti imate li infekciju virusom hepatitisa B, hepatitisa C ili HIV-a
- provjeriti jeste li primili cjepivo u posljednjih 6 tjedana ili planirate li primiti cjepivo u sljedećih nekoliko mjeseci.

Nakon što primite lijek Yescarta

Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo što od sljedećeg:

- zimice, prevelik umor, slabost, omaglicu, glavobolju, kašalj, nedostatak zraka ili ubrzano kucanje srca, što mogu biti simptomi stanja koje se naziva sindrom otpuštanja citokina. Temperaturu trebate mjeriti dvaput dnevno još 3 do 4 tjedna nakon liječenja lijekom Yescarta. Ako Vam je temperatura povišena, odmah se obratite liječniku.
- napadaje, drhtanje ili poteškoće pri govoru ili nerazgovijetan govor, gubitak svijesti ili smanjena razina svijesti, smetenost i dezorijentacija, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- vrućicu, koja može biti simptom infekcije
- izniman umor, slabost i nedostatak zraka, što mogu biti simptomi manjka eritrocita
- krvarenje ili stvaranje modrica, što mogu biti simptomi niske razine krvnih stanica pod nazivom trombociti.

Liječnik će Vam redovito provjeravati krvnu sliku jer može doći do smanjenja broja krvnih stanica i drugih sastojaka krvi.

Nemojte darivati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Ako se bilo što od prethodno navedenoga odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek Yescarta. Možda će Vas liječnik morati posebno nadzirati tijekom liječenja lijekom Yescarta.

U nekim slučajevima možda neće biti moguće nastaviti liječenje lijekom Yescarta kako je planirano. Primjerice:

- Ako je infuzija lijeka Yescarta odgođena za više od 2 tjedna nakon što ste primili pripremnu kemoterapiju, možda ćete morati primiti dodatnu pripremnu kemoterapiju.

Djeca i adolescenti

Lijek Yescarta ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer lijek Yescarta nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Yescarta

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Prije nego što primite lijek Yescarta obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo kakve lijekove koji slabe imunost sustav kao što su kortikosteroidi, budući da ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka Yescarta.

Posebno ne smijete primiti određena cjepiva koja se nazivaju živim cjepivima:

- unutar 6 tjedana prije primanja kratke kemoterapije (ona se naziva kemoterapija za limfocitnu depleciju) kojom će se Vaše tijelo pripremiti za stanice lijeka Yescarta
- tijekom liječenja lijekom Yescarta
- nakon liječenja dok se imunost sustav oporavlja.

Obratite se liječniku ako trebate primiti bilo koje cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. To je zbog toga što učinci lijeka Yescarta u trudnica ili dojilja nisu poznati i mogu naštetiti Vašem nerođenom djetetu ili dojenčetu.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Yescarta, odmah se obratite svom liječniku.
- Prije početka liječenja obavite test na trudnoću. Lijek Yescarta može se dati samo ako nalaz pokaže da niste trudni.

Ako ste primili lijek Yescarta, o trudnoći se posavjetujte s liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki ljudi mogu osjetiti umor, omaglicu ili malo drhtanje nakon što prime lijek Yescarta. Ako se to dogodi i Vama, nemojte upravljati vozilima i strojevima najmanje 8 tjedana nakon infuzije ili dok Vam liječnik ne kaže da ste se potpuno oporavili.

Lijek Yescarta sadrži natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) i ostatke gentamicina

Ovaj lijek sadrži 300 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj vrećici za infuziju. To odgovara 15 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži DMSO i ostatke gentamicina koji mogu uzrokovati teške alergijske reakcije.

3. Kako se daje lijek Yescarta

Lijek Yescarta će Vam uvijek davati zdravstveni radnik. Primjenjivat će se kapanjem (infuzijom) u venu (intravenski).

- Budući da je lijek Yescarta izrađen od Vaših leukocita, od Vas će se prikupiti krvne stanice za pripremu lijeka. Liječnik će Vam izvaditi malo krvi pomoću katetera umetnutog u venu (taj se postupak naziva leukaferozom). Iz krvi će Vam izdvojiti nešto leukocita, a ostatak krvi vraća se u venu. Ovaj postupak može potrajati od 3 do 6 sati i možda će se trebati ponoviti.
- Vaši će leukociti biti poslani za proizvodnju lijeka Yescarta. Obično je potrebno oko 3 do 4 tjedna da primite terapiju lijekom Yescarta, ali se vrijeme može razlikovati.

Lijekovi koje ćete primiti prije liječenja lijekom Yescarta

Oprilike 30 do 60 minuta prije nego što primite lijek Yescarta možda ćete primiti druge lijekove. Time se sprječavaju reakcije na infuziju i vrućica. Ti drugi lijekovi mogu uključivati:

- paracetamol
- antihistaminik kao što je difenhidramin.

Prije nego što primite lijek Yescarta primiti ćete druge lijekove kao što je pripremna kemoterapija, što će omogućiti umnažanje Vaših modificiranih leukocita iz lijeka Yescarta u Vašem organizmu nakon što primite lijek.

Liječnik ili medicinska sestra pažljivo će provjeriti je li lijek namijenjen Vama.

Kako ćete primiti lijek Yescarta

Lijek Yescarta će Vam uvijek davati liječnik u za to specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi.

- Lijek Yescarta se daje u jednoj dozi.
- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam jednu infuziju lijeka Yescarta kroz cjevčicu umetnutu u venu (intravenska infuzija), što će trajati približno 30 minuta.

Lijek Yescarta morate primiti u za to specijaliziranoj bolničkoj ustanovi te će Vas otpustiti tek nakon što Vaš liječnik bude smatrao da je sigurno da idete kući.

Liječnik Vam može napraviti krvne pretrage kako bi provjerio postoje li nuspojave.

Nakon što ste primili lijek Yescarta

- Planirajte ostati u blizini bolnice u kojoj ste liječeni najmanje 4 tjedna nakon primanja lijeka Yescarta. Liječnik će Vam preporučiti da dolazite u bolnicu svakog dana još najmanje 10 dana i odlučit će hoće li biti potrebno da ostanete u bolnici prvih 10 dana nakon infuzije, kako bi mogao provjeravati je li Vam liječenje djelotvorno i pomoći u slučaju nuspojava.

Ako propustite zakazani dolazak na terapiju, nazovite liječnika ili specijaliziranu bolničku ustanovu što prije i dogovorite novi dolazak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Lijek Yescarta može uzrokovati nuspojave Vašem imunosnom sustavu koje mogu biti ozbiljne ili opasne po život te mogu dovesti do smrti.

Nuspojave navedene u nastavku zabilježene su uz primjenu lijeka Yescarta.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica, zimica, nizak krvni tlak koji može uzrokovati simptome kao što su omaglica, ošamućenost, tekućina u plućima, što može biti ozbiljno i smrtonosno (sve su simptomi stanja koje se naziva sindrom otpuštanja citokina)
- abnormalno smanjen broj bijelih krvnih stanica zbog čega možete biti skloniji infekciji
- gubitak svijesti ili smanjena razina svijesti, smetenost ili gubitak pamćenja zbog poremećaja u moždanoj funkciji, nevoljno drhtanje (tremor), iznenadna smetenost uz uznemirenost, dezorijentiranost, halucinacije ili razdražljivost (delirij)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (stanice koje nose kisik): simptomi mogu uključivati izniman umor s gubitkom energije
- izniman umor
- smanjen broj stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija): simptomi mogu uključivati prekomjerno ili produljeno krvarenje ili stvaranje modrica

- bol u mišićima i zglobovima, bol u leđima
- vrućica ili zimica koje mogu biti znakovi infekcije
- glavobolja
- visoke razine mokraćne kiseline ili šećera (glukoze) vidljive u nalazima krvnih pretraga.
- niske razine natrija ili fosfata, vidljivo u nalazima krvnih pretraga.
- mučnina, zatvor, proljev, bol u trbuhu, povraćanje
- smanjen apetit
- nizak krvni tlak, omaglica
- nedostatak zraka, kašalj
- brzi otkucaji srca
- nepravilni otkucaji srca (aritmija)
- niske razine imunoglobulina, vidljivo u nalazima krvnih pretraga, što može dovesti do infekcija
- nakupljanje tekućine u tkivu (edem), što može dovesti do oticanja, porast tjelesne težine, otežano disanje i smanjeno izlučivanje mokraćne
- manjak energije ili snage, slabost u mišićima, otežano kretanje, grčevi u mišićima
- osip na koži ili problemi s kožom
- otežano spavanje
- visoki krvni tlak
- povećanje razine jetrenih enzima, vidljivo u nalazima krvnih pretraga.

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- suha usta, dehidracija, otežano gutanje
- bol u šakama ili stopalima
- povišene razine bilirubina, vidljivo u nalazima krvnih pretraga.
- niske razine albumina, kalija ili kalcija, vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- niska razina kisika u krvi
- zatajenje bubrega, što uzrokuje zadržavanje tekućine u tijelu, a to može biti ozbiljno ili opasno po život
- oticanje udova, tekućina oko pluća (pleuralni izljev)
- promjena u sposobnosti krvi da stvara ugruške (koagulopatija); simptomi mogu uključivati prekomjerno ili produljeno krvarenje ili stvaranje modrica
- promjene vida zbog kojih je teže vidjeti stvari u okolini (oštećenje vida)
- bol
- iznenadni, neočekivani prestanak rada srca (srčani zastoj); to je ozbiljno i opasno po život
- zatajivanje srca
- krvni ugrušci: simptomi mogu uključivati bol u prsnom košu ili gornjem dijelu leđa, otežano disanje, iskašljavanje krvi ili grčevitu bol, oticanje samo jedne noge, toplu i potamnjelu kožu oko bolnog područja
- napadaji (uključujući napadaje koji mogu biti produljeni i opasni po život)
- nemogućnost pomicanja jedne strane tijela
- preosjetljivost: simptomi poput osipa, koprivnjače, svrbeža, oticanja i anafilaksije
- poremećaji raspoloženja
- upala nosne sluznice
- slabost ili nemogućnost pomicanja jedne strane tijela, što otežava obavljanje svakodnevnih aktivnosti poput jedenja ili oblačenja
- gubitak kontrole nad tjelesnim pokretima
- gubitak sposobnosti pomicanja mišića lica
- tjeskoba
- nemogućnost samostalnog disanja (zatajenje disanja)
- gubitak težine.

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- poteškoće u razumijevanju brojeva
- razgradnja mišićnog tkiva što dovodi do oslobađanja mišićnih vlakana u krv
- nepravilno funkcioniranje najmanje 2 organa (npr. jetre, pluća i bubrega) koje zahtijeva medicinsko liječenje i/ili postupke koji će obnoviti normalnu funkciju organa
- oticanje leđne moždine što može izazvati djelomičnu ili potpunu paralizu udova i trupa

- paraliza sva 4 uda
- stanje teške sistemske upale.

Odmah se obratite svom liječniku ako se u Vas pojavi bilo koja od prethodno navedenih nuspojava. Simptome nemojte liječiti sami drugim lijekovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Yescarta

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na spremniku i vrećici za infuziju.

Čuvajte zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika na temperaturi od ≤ -150 °C do odmrzavanja radi primjene.

Nemojte ponovno zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yescarta sadrži

- Djelatna tvar je aksikaptagen ciloleucel. Jedna vrećica za infuziju specifična za bolesnika sadrži disperziju anti-CD19 CAR T-stanica u približno 68 ml za ciljnu dozu od 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: Cryostor CS10 (sadrži DMSO), natrijev klorid, ljudski albumin. Pogledajte u dijelu 2. „Lijek Yescarta sadrži natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) i ostatke gentamicina“.

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane stanice ljudske krvi.

Kako Yescarta izgleda i sadržaj pakiranja

Yescarta je bistra do neprozirna, bijela do crvena disperzija za infuziju, a isporučuje se u vrećici za infuziju koja je zasebno pakirana u metalnoj kazeti. Jedna vrećica za infuziju sadrži približno 68 ml stanične disperzije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

Gilead Sciences 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno je da pročitate cijeli opis ovoga postupka prije nego što primijenite lijek Yescarta.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Unutar ustanove lijek Yescarta treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Yescarta moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i zaštitnih naočala) kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti.

Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Yescarta moraju se dekontaminirati sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

Priprema prije primjene

- Provjerite odgovara li bolesnikov identitet (ID) identifikacijskim oznakama bolesnika na kazeti lijeka Yescarta.
- Vrećicu lijeka Yescarta ne smije se izvaditi iz metalne kazete ako podaci o bolesniku na naljepnici ne odgovaraju bolesniku kojemu je vrećica namijenjena.
- Vrećicu lijeka Yescarta izvadite iz metalne kazete tek nakon potvrđenog identiteta bolesnika.
- Provjerite da podaci o bolesniku na naljepnici koja se nalazi na metalnoj kazeti odgovaraju podacima na naljepnici na vrećici.
- Vrećicu lijeka pregledajte prije odmrzavanja kako biste provjerili da nema nikakvih oštećenja. Ako na vrećici opazite nedostatke, slijedite nacionalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla (ili se odmah obratite tvrtki Kite).

Odmrzavanje

- Vrećicu infuzije stavite u drugu vrećicu.
- Lijek Yescarta odmrznite na temperaturi od približno 37 °C pomoću vodene kupelji ili metode suhog odmrzavanja dok ne iščeznu znakovi leda unutar vrećice s infuzijom. Sadržaj vrećice pažljivo promiješajte kako bi se raspršile nakupine staničnog materijala. Ako vidljive nakupine staničnog materijala i dalje budu prisutne, nastavite pažljivo miješati sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nakon pažljivog ručnog miješanja. Lijek Yescarta ne smije se ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju prije infuzije. Odmrzavanje traje otprilike 3 do 5 minuta.
- Nakon odmrzavanja lijek Yescarta stabilan je na sobnoj temperaturi (20 °C do 25 °C) do 3 sata.
- Međutim, s infuzijom lijeka Yescarta mora se započeti u roku od 30 minuta od završetka odmrzavanja.

NEMOJTE upotrijebiti filter za leukocitnu depleciju.

Primjena

- Ovaj lijek mora(ju) primjenjivati liječnik(ci) s iskustvom u liječenju hematoloških maligniteta i osposobljen(i) za primjenu i upravljanje terapijom bolesnika koji primaju lijek Yescarta u za to specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi.
- Pobrinite se da je prije infuzije i tijekom razdoblja praćenja dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba po bolesniku, kao i oprema za hitne slučajeve. Bolnice trebaju imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, potrebno je osigurati da su u zdravstvenoj ustanovi dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Bolesnikov identitet mora odgovarati identifikacijskim oznakama bolesnika na infuzijskoj vrećici.
- Lijek Yescarta namijenjen je samo za autolognu primjenu.

- Lijek Yescarta mora se primijeniti intravenskom infuzijom u roku od 30 minuta, upotrebom cijevi za infuziju koje ne sadrže lateks te bez filtra za leukocitnu depleciju, s pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe.
- Tijekom infuzije vrećicu lijeka Yescarta lagano protresite kako bi se spriječilo nakupljanje stanica. Mora se primijeniti cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice.
- Prije infuzije napunite cijevi sterilnom 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida (0,154 mmol natrija po ml) za injekcije i isperite ih takvom otopinom nakon infuzije. Kad je infuzijom primijenjen cjelokupni volumen lijeka Yescarta, infuzijska vrećica mora se isprati s 10 do 30 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekcije kojom će se cijevi ispuniti kako bi se osiguralo da je bolesniku infuzijom primijenjeno što više stanica.

Nehotično izlaganje

U slučaju nehotičnog izlaganja treba slijediti nacionalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Yescarta moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere koje potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Yescarta (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno zarazni otpad sukladno nacionalnim smjericama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.