

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Yescarta (axikabtagen ciloleucel) egy genetikailag módosított autológ sejtalapú termék, amely olyan anti-CD19 kiméra antigénreceptort (chimeric antigen receptor, CAR) expresszáló retrovirális vektorral *ex vivo* transzdukált T-sejteket tartalmaz, ami CD28 ko-stimulátoros doménhez és CD3-zeta jelátviteli doménhez kapcsolódó rágcsló anti-CD19 egyláncú változó fragmensből áll (single chain variable fragment, ScFv).

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Mindegyik betegspecifikus Yescarta infúziós zsák axikabtagen ciloleucelt tartalmaz az autológ, anti-CD19 kiméra antigénreceptor kifejezésére genetikailag módosított T-sejtek (CAR-pozitív életképes T-sejtek) gyártási tételtől függő koncentrációjában. A gyógyszert olyan infúziós zsákba csomagolják, amely összesen 2×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/testtömegkilogramm céldóvizist (tartomány: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ sejt/ttkg), maximum 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitív életképes T-sejt diszperziós infúziót tartalmaz krioprezerváló oldatban szuszpendálva.

Minden infúziós zsák körülbelül 68 ml diszperziós infúziót tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

A Yescarta infúziós zsákonként 300 mg nátriumot és 3,4 ml dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz. Yescarta gentamicin maradványmennyiségeket tartalmazhat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Átlátszó-opálos színű, fehér-vörös diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Yescarta olyan diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLMCL) és high grade B-sejtes lymphomában (HGBL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, amely 12 hónapon belül relabál első vonalbeli kemoimmunterápia befejezése után, vagy arra refrakter.

A Yescarta relabált vagy refrakter (r/r) DLBCL és elsődleges mediastinalis nagy B-sejtes lymphomában (PMBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.

A Yescarta r/r follicularis lymphomában (follicular lymphoma – FL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott három vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Yescarta-kezelést minősített kezelőintézetben a hematológiai malignitások kezelésében jártas és a Yescarta-val kezelt betegek kezelésében és gyógyszerelésében képzett orvosnak kell végeznie. Az infúzió beadása előtt legalább 1 dózis tocilizumabnak és sürgősségi felszerelésnek rendelkezésre kell állnia citokin-felszabadulási szindróma (CRS) esetén történő alkalmazás céljára. A kezelést végző intézet számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab-adaghoz az előző adagtól számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt, nem áll rendelkezésre az infúzió előtt a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési módnak kell rendelkezésre állnia a CRS kezelésére.

Adagolás

A Yescarta kizárólag autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

A kezelés egy adag CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmazó egyetlen infúziós zsákban lévő diszperziós infúzióból áll. A céldózis 2×10^6 CAR-pozitív, életképes T-sejtet tartalmaz testtömeg-kilogrammonként ($1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ sejt/ttkg tartományon belül), maximum 2×10^8 CAR-pozitív, életképes T-sejtet 100 kg-os vagy afeletti testtömegű betegek esetében.

A Yescarta elérhetőségét meg kell erősíteni a lymphodepletáló kezelés megkezdése előtt.

A kezelés előtt (lymphodepletáló kemoterápia)

- A Yescarta infúziót megelőzően 500 mg/m^2 intravénás ciklofoszfamidből és 30 mg/m^2 intravénás fludarabinból álló lymphodepletáló kemoterápiás kezelést kell adni. A kezelés ajánlott napjai a Yescarta infúzió beadása előtti 5., 4. és 3. nap.

Premedikáció

- $500-1000 \text{ mg per os}$ paracetamol és $12,5-25 \text{ mg}$ intravénás vagy *per os* difenhidramin (vagy ezzel egyenértékű), amit ajánlott legalább 1 órával a Yescarta infúzió beadása előtt adni.
- Profilaktikus szisztémás kortikoszteroid adása nem javasolt, mivel kölcsönhatásba léphet a Yescarta aktivitásával.

Monitorozás

- A betegeknél az infúzió beadását követően az első 10 napon monitorozni kell a potenciális CRS okozta jeleket és tüneteket, valamint a neurológiai eseményeket és egyéb toxicitásokat. A kezelőorvosoknak meg kell fontolniuk a hospitalizációt az infúzió beadását követő első 10 napon, vagy a CRS és/vagy neurológiai események okozta első jelek vagy tünetek megjelenése esetén.
- Az infúziót követő első 10 nap után a beteget a kezelőorvos döntése szerint kell ellenőrizni.
- A betegeknek azt az utasítást kell adni, hogy a minősített kórház közelében maradjanak legalább 4 hétig az infúzió után.

Különleges betegcsoportok

Humán immundeficiencia vírussal (HIV), hepatitisz B vírussal (HBV) és hepatitisz C vírussal (HCV) fertőzött betegek

Aktív HIV-, HBV-, illetve HCV-fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

Idősek

65 év feletti betegeknél nincs szükség adagmódosításra.

Gyermekek és serdülők

A Yescarta biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Yescarta-t intravénás infúzióban kell alkalmazni.

A Yescarta nem besugarazható. Tilos leukodepletáló szűrőt alkalmazni.

A beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Yescarta infúziós zsákon és kazettán található egyedi betegadatokkal.

Alkalmazás

- Tilos leukodepletáló szűrőt alkalmazni.
- Tocilizumabnak és elsősegély-felszerelésnek kéznél kell lennie az infúzió beadása előtt, valamint a monitorozási időszak alatt. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, az infúzió előtt a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési módnak kell rendelkezésre állnia a CRS kezelésére.
- A Yescarta kizárólag autológ felhasználásra szolgál. Ellenőrizni kell, hogy a betegazonosító megegyezik-e a Yescarta zsákján lévő betegazonosítókkal.
- Amint a szerelékelt feltöltötte, a Yescarta zsák teljes tartalmát 30 percen belül be kell infundálni, gravitáció vagy pedig egy perisztaltikus pumpa segítségével.

Az előkészítésre, beadásra, a véletlen expozícióra és a Yescarta megsemmisítésre vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a gentamicinnel (nyomokban lehetséges maradvány) szembeni túlérzékenység.

Figyelembe kell venni a lymphodepletív kemoterápia ellenjavallatait.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerekre vonatkozó nyomonkövethetőségi követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség érdekében a termék nevét, a gyártási számot és a kezelt beteg nevét a készítmény lejáratát követően 30 évig meg kell őrizni.

Autológ felhasználás

A Yescarta kizárólag autológ felhasználásra szánt gyógyszer, és semmilyen körülmények között nem adható be más betegnek. Az infúzió beadása előtt a betegazonosítót ellenőrizni kell, hogy megegyezik-e a Yescarta infúziós zsákján és a kazettán lévő betegazonosítókkal. Tilos beadni a Yescarta-t, ha a betegspecifikus infúziós zsák és a kazetta címkéjén lévő adat nem egyezik a beteg személyazonosító adataival.

Infúzió utáni monitorozás

A betegnél az infúziót követően az első 10 napon monitorozni kell a potenciális CRS okozta jeleket és tüneteket, valamint a neurológiai eseményeket és egyéb toxicitásokat. A kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hospitalizációt az infúzió beadását követő első 10 napon, vagy a CRS és/vagy neurológiai események okozta első jelek/tünetek megjelenése esetén. Az infúziót követő első 10 nap után a beteget az orvos megítélése szerint kell monitorozni.

Javasolni kell a betegnek, hogy az infúzió után legalább 4 hétig tartózkodjon valamelyik minősített kezelőintézet közelében, és a CRS okozta jelek és tünetek vagy neurológiai mellékhatások megjelenése esetén azonnal forduljon orvoshoz. A reakció súlyosságától függően kell a vitális paramétereket és a szervfunkciókat monitorozni.

A kezelés elhalasztásának okai

A Yescarta-kezeléssel összefüggő kockázatok miatt az infúzió beadását el kell halasztani, ha a betegnél az alábbi állapotok valamelyike áll fenn:

- Perzisztáló, súlyos mellékhatások (különösen pulmonalis mellékhatások, cardialis mellékhatások vagy hypotonia), beleértve a korábbi kemoterápiák miatt kialakultakat.
- Aktív, kezeletlen fertőzés.
- Aktív graft-versus-host betegség (GVHD).

Szerológiai vizsgálat

A Yescarta gyártásához szükséges sejtek begyűjtése előtt HBV-, HCV- és HIV-szűrést kell végezni (lásd 4.2 pont).

Véradás, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A Yescarta-val kezelt betegeknek tilos vért adniuk, és nem adományozhatnak transzplantáció céljára szerveket, szöveteket vagy sejteket.

Kísérőbetegség

Aktív KIR (központi idegrendszeri) betegségben szenvedő vagy nem megfelelő vese-, máj-, tüdő- vagy szív működésű betegek valószínűleg érzékenyebbek az alábbi mellékhatások következményeire, és fokozott figyelmet igényelnek.

Primer központi idegrendszeri (KIR) lymphoma

A Yescarta primer KIR-lymphomában szenvedő betegknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ebben a populációban a Yescarta előny-kockázat arányát nem határozták meg.

Citokin-felszabadulási szindróma

Majdnem minden beteg tapasztalt bizonyos mértékű CRS-t. Súlyos CRS-t, köztük az életet veszélyeztető és végzetes reakciókat nagyon gyakran megfigyeltek a Yescarta adagolásakor, 1–12

napos kialakulási idővel a ZUMA-1 és ZUMA-7, és 1–11 napos kialakulási idővel a ZUMA-5 vizsgálatban (lásd 4.8 pont). A CRS-t az orvos belátása szerint kell kezelni, a beteg klinikai állapota alapján és az 1. táblázatban megadott CRS-kezelési algoritmus szerint. Interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor alapú terápiát, például tocilizumabot adtak a Yescarta-val járó mérsékelt vagy súlyos CRS esetén.

A Yescarta infúzió előtt legalább 1 adag tocilizumabnak kell rendelkezésre állnia a kezelés helyszínén. A kezelést végző intézet számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab-adaghoz az előző adagtól számított 8 órán belül. Aban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, a kezelési központnak a CRS kezelésére a tocilizumab helyett egyéb alternatív kezelési módról kell gondoskodnia.

Az infúzió beadását követően legalább 10 napig, minősített kórházi körülmények között, naponta kell monitorozni a betegeknél a CRS okozta jeleket és tüneteket. Az infúziót követő első 10 nap eltelte után a beteget a kezelőorvos döntése szerint kell ellenőrizni.

Javasolni kell a betegeknek, hogy az infúzió után legalább 4 hétig maradjanak minősített kórház közelében, és hogy CRS okozta jelek és tünetek előfordulásakor azonnal forduljanak orvoshoz. Kezelési algoritmusokat fejlesztettek ki a Yescarta-t kapó betegek által tapasztalt CRS tünetek javítására. Ezek magukban foglalják a tocilizumab vagy tocilizumab és kortikoszteroidok alkalmazását a közepesen súlyos, súlyos vagy életet veszélyeztető CRS kezelésére, ahogy azt az 1. táblázat is összefoglalja. A 2. fokozatú vagy súlyosabb CRS-t (pl. hypotóniát, folyadékbevitelre való reagálás hiányát vagy kiegészítő oxigénbevitt igénylő hypoxiát) tapasztaló betegeket folyamatos kardiális telemetriával és pulzoximetriával kell monitorozni. A súlyos CRS-t tapasztaló betegeknél megfontolandó az echocardiogram elvégzése a cardialis funkció értékelése céljából. Súlyos vagy életveszélyes CRS esetén megfontolandó az intenzív osztályon való szupportív terápia.

A Yescarta-t tilos beadni olyan betegeknek, akiknek aktív fertőzése vagy gyulladásos betegsége van, amíg ezek el nem múlnak.

Ismert, hogy a CRS végszervi működési zavarral jár (például máj, vese, szív és tüdő). Továbbá a háttérben meghúzódó szervváltozások súlyosbodhatnak a CRS jelenlétekor. A klinikailag jelentős szív működési zavarban szenvedő betegeket az intenzív ellátás szabályainak megfelelően kell kezelni, és megfontolandó egyéb intézkedések, például echocardiographia vizsgálat elvégzése.

A CRS diagnózisa megköveteli a szisztémás gyulladásos reakció egyéb okainak kizárását, többek között a fertőzést is. Lázás neutropenia esetén fertőzésre kell gyanakodni, amit széles spektrumú antibiotikummal, folyadékpótlással, illetve más, orvosilag indokolt szupportív terápiával kell kezelni.

A súlyos, vagy nem reagáló CRS-es betegeknél tekintetbe kell venni a haemophagocytás lymphohistiocytosis/makrofág aktivációs szindróma (HLH/MAS) lehetőségét is.

A Yescarta hatása tocilizumab és a kortikoszteroidok alkalmazása után továbbra is kiterjed és fennmarad. A Yescarta-val összefüggő CRS kezelésére a tumornekrózis faktor (TNF) antagonisták nem ajánlottak.

1. táblázat: CRS osztályozás és terápiás irányelvek

CRS fokozat^a	Tocilizumab	Kortikoszteroidok
<p>1. fokozat A tünetek csupán tüneti kezelést igényelnek (például láz, hányinger, fáradtság, fejfájás, izomfájdalom, rossz közérzet).</p>	Ha 24 órán belül nem tapasztal javulást, a 2. fokozat szerint járjon el.	N/A
<p>2. fokozat A tünetek közepes intenzitású beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak. Kevesebb mint 40% FiO₂ (belélegzett oxigén arány) oxigén szükséglet, vagy folyadékokra, illetve egy alacsony dózisu vazopresszor anyagra reagáló hypotonia, vagy 2. fokozatú szervtoxicitás^b.</p>	Adjon 8 mg/ttkg intravénás tocilizumabot ^c 1 óra alatt (a 800 mg-ot nem túllépve). Ismételje meg a tocilizumabot szükség szerint 8 óránként, ha nem reagál az intravénás folyadékokra vagy a kiegészítő oxigén emelkedő dózisára. 24 óra alatt maximum 3 adag adható, összesen legfeljebb 4, ha a CRS okozta jelek és tünetek tekintetében nincs klinikai javulás, vagy ha a tocilizumab második vagy későbbi adagjaira nincs reakció, akkor mérlegelni kell a CRS kezelésére szolgáló alternatív intézkedéseket.	Folytassa a 3. fokozat szerinti kezeléssel, ha a tocilizumab kezdése utáni 24 órán belül nem tapasztal javulást.
<p>3. fokozat A tünetek agresszív beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak. Az oxigén szükséglet legalább 40% FiO₂ vagy magas dózisu vagy több vazopresszor anyagot igénylő hypotonia, vagy 3. fokozatú szervtoxicitás, vagy 4. fokozatú transaminitis.</p>	A 2. fokozat szerint	Naponta kétszer 1 mg/ttkg intravénás metilprednizolon vagy annak megfelelő dexametazon (például intravénásan 10 mg 6 óránként) adása szükséges. Folytassa a kortikoszteroidok alkalmazását, amíg az esemény legalább 1. fokozatra le nem csökken, majd csökkentse le fokozatosan. Ha nincs javulás, kezelje a 4. fokozatnak megfelelően (lásd alább).
<p>4. fokozat Életet veszélyeztető tünetek Légzéztámogatásra vagy folyamatos veno-venózus hemodialízisre szorul vagy 4. fokozatú szervtoxicitása van (kivéve a transaminitist).</p>	A 2. fokozat szerint	Adjon 1000 mg intravénás metilprednizolont naponta, 3 napon át; javulás esetén a fentiek szerint folytassa a kezelést. Ha nem javul, vagy ha az állapota rosszabbodik, fontolja meg az alternatív immunszuppresszáns adásának lehetőségét.

N/A = nem elérhető/nem alkalmazható

a. Lee et al 2014

b. A neurológiai mellékhatások kezeléséhez nézze meg a 2. táblázatot

c. A részletekért nézze meg a tocilizumab alkalmazási előírását

Neurológiai mellékhatások

A Yescarta-val kezelt betegeknél gyakran figyeltek meg súlyos neurológiai mellékhatásokat, amely az immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma (ICANS) néven is ismert, és amelyek életet veszélyeztetőek vagy végzetesek lehetnek (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akiknek az anamnézisében központi idegrendszeri betegség szerepel, mint például görcsrohamok vagy cerebrovascularis ischaemia, magasabb kockázatnak vannak kitéve. A Yescarta-val kezelt betegekkel végzetes vagy súlyos agyi ödémás eseteket jelentettek. A betegeknél monitorozni kell a neurológiai mellékhatások

okozta jeleket és tüneteket (2. táblázat). Az infúzió beadását követően a betegeknél a neurológiai toxicitás/ICANS okozta jeleket és tüneteket minősített kórházi körülmények között legalább 10 napig naponta monitorozni kell. Az infúziót követő első 10 nap eltelté után a beteget a kezelőorvos döntése szerint kell ellenőrizni. A betegeknek javasolni kell, hogy az infúzió után legalább 4 hétig maradjanak minősített kórház közelében, és hogy a neurológiai toxicitás/ICANS okozta jelek és tünetek esetleges előfordulásakor azonnal forduljanak orvoshoz.

A reakció súlyosságától függően az életjeleket és szervfunkciókat monitorozni kell.

A 2. fokozatú vagy súlyosabb neurológiai toxicitásokat/ICANS-t tapasztaló betegeket folyamatos kardiális telemetriával és pulzus oximetriával kell monitorozni. Súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitás esetén intenzív osztályon végzett szupportív terápiát kell biztosítani. Görcsroham-profilaxisra nem szedatív rohamoldó gyógyszerek adását kell fontolóra venni a 2. vagy magasabb fokozatú mellékhatások klinikai javallata esetén. A Yescarta-val kezelt betegek által tapasztalt neurológiai mellékhatások enyhítésére kezelési algoritmust fejlesztettek ki. Ezek magukban foglalják a tocilizumab (ha egyidejűleg CRS is fennáll) és/vagy a kortikoszteroidok alkalmazását a közepesen súlyos, súlyos vagy életet veszélyeztető neurológiai mellékhatások esetén, amint azt a 2. táblázat is összefoglalja.

2. táblázat: Neurológiai mellékhatások/ICANS osztályozása és terápiai irányelvek

Osztályozási besorolás	Egyidejű CRS	Nincs egyidejű CRS
2. fokozat	Az 1. táblázat szerint adjon tocilizumabot a 2. fokozatú CRS kezelésére. Ha a tocilizumab alkalmazásának elkezdése utáni 24 órán belül nem tapasztalható javulás, adjon 6 óránként 10 mg intravénás dexametazont, ha a beteg más kortikoszteroidot nem szed még. Folytassa a dexametazon alkalmazását, amíg az esemény legalább 1. fokozatra nem enyhül, majd fokozatosan csökkentse le az adagot.	Adjon 6 óránként 10 mg intravénás dexametazont. Folytassa a dexametazon alkalmazását, amíg az esemény legalább 1. fokozatra nem enyhül, majd fokozatosan csökkentse le az adagot.
	A görcsroham-profilaxisra vegye fontolóra a nem szedatív rohamoldó gyógyszerek (például levetiracetám) adását.	
3. fokozat	Az 1. táblázat szerint adjon tocilizumabot a 2. fokozatú CRS kezelésére. Emellett adjon 10 mg intravénás dexametazont az első tocilizumab adaggal, és 6 óránként ismétlje meg az adagolást. Folytassa a dexametazon alkalmazását, amíg az esemény legalább 1. fokozatra nem enyhül, majd fokozatosan csökkentse le az adagot.	Adjon 6 óránként 10 mg intravénás dexametazont. Folytassa a dexametazon alkalmazását, amíg az esemény legalább 1. fokozatra nem enyhül, majd fokozatosan csökkentse le az adagot.
	A görcsroham-profilaxisra vegye fontolóra a nem szedatív rohamoldó gyógyszerek (például levetiracetám) adását.	
4. fokozat	Az 1. táblázat szerint adjon tocilizumabot a 2. fokozatú CRS kezelésére. Az első tocilizumab adaggal adjon 1000 mg intravénás metilprednizolont naponta, majd folytassa további 2 napig a napi 1000 mg intravénás metilprednizolont; ha javulást tapasztal, a fentiek szerint folytassa a kezelést. Ha nem tapasztal javulást, fontolja meg napi háromszori 1000 mg intravénás metilprednizolon adását vagy egy másik kezelési módot. ^a	Adjon 1000 mg intravénás metilprednizolont naponta 3 napon át; ha javulást tapasztal, a fentiek szerint folytassa a kezelést. Ha nem tapasztal javulást, fontolja meg napi háromszori 1000 mg intravénás metilprednizolon adását vagy egy másik kezelési módot. ^a
	A görcsroham-profilaxisra vegye fontolóra a nem szedatív rohamoldó gyógyszerek (például levetiracetám) adását.	

a. Másik kezelési mód lehet többek között: anakinra, sziltuximab, ruxolitimib, ciklofoszfamid, IVIG és ATG.

Fertőzések és lázas neutropenia

A Yescarta alkalmazásakor nagyon gyakran figyeltek meg súlyos fertőzéseket (lásd 4.8 pont). A Yescarta infúzió adása előtt, alatt és után monitorozni kell a betegeknél a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, valamint megfelelően kezelni kell őket. A standard intézményi irányelvek szerint profilaktikus mikrobaellenes szereket kell adni.

A Yescarta-infúzió beadását követően egyes betegeknél lázas neutropeniát figyeltek meg (lásd 4.8 pont), ami CRS-sel egyidejűleg jelentkezhethet. Lázas neutropenia esetén fertőzésre kell gyanakodni, amit széles spektrumú antibiotikummal, folyadékpótlással és egyéb, orvosilag indokolt szupportív terápiával kell kezelni.

HBV-reaktiváció

A B-sejtek ellen irányuló gyógyszerekkel kezelt betegnél HBV reaktiváció fordulhat elő, ami bizonyos esetekben fulmináns hepatitishez, májelégtelenséghez és halálhoz is vezethet. A Yescarta gyártásához szükséges sejtek begyűjtése előtt HBV-, HCV- és HIV-szűrést kell végezni.

Elhúzódó cytopeniák

A lymphodepletáló kemoterápia és a Yescarta infúziót követően a betegek hetekig mutathatnak cytopeniát. 3. vagy annál magasabb fokozatú elhúzódó cytopenia nagyon gyakran fordult elő a Yescarta infúziót követően, és thrombocytopeniát, neutropeniát, valamint anaemiát is magában foglalt. A Yescarta-kezelést követően monitorozni kell a vérképet.

Hypogammaglobulinaemia

A Yescarta-kezelést kapó betegeknél előfordulhat hypogammaglobulinaemiához vezető B-sejtes aplasia. Hypogammaglobulinaemiát nagyon gyakran figyeltek meg Yescarta-val kezelt betegeknél. A Yescarta-kezelés után az immunglobulinszinteket monitorozni kell, és a fertőzés elleni védelemmel kezelni, antibiotikus profilaxissal és immunglobulin pótlással.

Túlérzékenységi reakciók

A Yescarta-infúzió beadása során előfordulhatnak allergiás reakciók. A Yescarta-ban található DMSO vagy reziduális gentamicin súlyos túlérzékenységi reakciókat, többek között anafilaxiát válthat ki.

Szekunder malignitások

A Yescarta-val kezelt betegeknél szekunder malignitások alakulhatnak ki. A betegeket a szekunder malignitások szempontjából élethosszig monitorozni kell. Szekunder malignitás esetén fel kell venni a kapcsolatot a gyártóval a betegről elemzés céljára gyűjtendő mintákra vonatkozó utasításokkal kapcsolatban.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

Esetenként TLS-t figyeltek meg, amely súlyos lehet. A TLS kockázatának minimalizálására a magas húgysavszintű vagy magas tumorterhelésű betegeket allopurinollal vagy alternatív profilaktikus terápiával kell kezelni a Yescarta-infúzió beadása előtt. A TLS okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell, és az eseményeket a hatályos irányelvek szerint kell kezelni.

CD19-negatív betegség

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a Yescarta-ra vonatkozóan olyan betegeknél, akik korábban CD19-et célzó terápiát kaptak. A Yescarta nem ajánlott, ha a beteg korábbi CD19-ellenes terápiát követően CD19-negatív betegséggel relabált.

A Yescarta-val kezelt CD19-negatív betegekről korlátozott számú adat áll rendelkezésre, és lehetséges, hogy a CD19-negatív betegeknél a CD19-pozitív betegekhez képest kisebb az előny. Az immunhisztokémia alapján CD19-negatív státuszú betegek továbbra is expresszállhatnak CD19-et, és nekik bizonyítottan előnyös a Yescarta-kezelés. Figyelembe kell venni a CD19-negatív betegek Yescarta-kezelésével kapcsolatos lehetséges kockázatokat és előnyöket.

Hosszú távú utánkövetés

A betegek nyilvántartásba vételének és utánkövetésének célja a Yescarta hosszú távú hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó ismeretek bővítése.

Segédanyagok (nátrium)

Ez a gyógyszer 300 mg nátriumot tartalmaz infúziós zsákonként, ami a WHO által felnőtteknél ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 15%-ának felel meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Yescarta-val interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Élő vakcinák

Az élő kórokozókat tartalmazó vírusvakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták a Yescarta-kezelés alatt és azt követően. Elővigyázatosságból nem javasolt élő vírus vakcinákkal történő oltás a lymphodepletáló kemoterápia megkezdése előtt legalább 6 hétig, a Yescarta-kezelés alatt, és amíg a Yescarta-kezelést követően helyre nem áll az immunműködés.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A Yescarta-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes korú nők terhességi állapotát ellenőrizni kell.

A lymphodepletáló kemoterápiát kapó betegek hatékony fogamzásgátlásának szükségességéről olvassa el lymphodepletáló kemoterápia felírására vonatkozó információt.

Nem áll rendelkezésre elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy ajánlást tegyünk a fogamzásgátlás időtartamára a Yescarta-val végzett kezelést követően.

Terhesség

A Yescarta terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nem végeztek reprodukív és fejlődési toxicitási állatkísérleteket a Yescarta-val annak felmérésére, hogy terhes nőnél alkalmazva okozhat-e magzatkárosodást (lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy a Yescarta átjut-e a magzatba. A hatásmechanizmus alapján, ha az átvitt sejtek átjutnak a placentán, akkor magzati toxicitást okozhatnak, köztük B-sejt lymphocytopeniát. Ezért a Yescarta nem javasolt terhes nőknél és fogamzásgátlást nem használó fogamzóképes nőknél. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokról. A Yescarta-kezelést követő teherbeesést meg kell beszélni a kezelőorvossal.

A Yescarta-val kezelt anyák újszülöttjeinél megfontolandó az immunglobulin szintek és a B-sejtek vizsgálata.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Yescarta kiválasztódik-e a humán anyatejbe, vagy átkerül-e az anyatejjel táplált gyermekbe. A szoptató nőket tájékoztatni kell arról, hogy az anyatejjel táplált gyermek potenciális kockázatnak van kitéve.

Termékenység

A Yescarta termékenységre kifejtett hatásáról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletekben nem értékelték a hím és a női fertilitásra kifejtett hatásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yescarta nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A neurológiai események, beleértve a megváltozott mentális státusz és görcsrohamok esetleges előfordulása miatt a betegeknek kerülniük kell a nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek vezetését és kezelését az infúziót követően legalább 8 hétig, illetve amíg a neurológiai mellékhatások el nem múlnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A fejezetben leírt biztonságossági adatok három multicentrikus, pivotális klinikai vizsgálatban összesen 397, Yescarta-val kezelt felnőtt betegről és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származnak (ZUMA-1, ZUMA-5 és ZUMA-7). A mellékhatások a pivotális klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó azon mellékhatások, amelyek orvosilag az axikabtagen ciloleucelnek tulajdoníthatók.

Relabált vagy refrakter DLBCL, PMBCL és folliculáris lymphomából eredő DLBCL két vagy több szisztémás terápiás vonalat követően.

A ZUMA-1 vizsgálatból származó biztonságossági adatok az 1/2. fázisú vizsgálat Yescarta-expozícióját tükrözik, amely vizsgálatban 108 betegnek CAR-pozitív T-sejtet adtak a testtömeg alapján meghatározott javasolt adagban. A leírt adatok az 54 hónapos utánkövetési elemzésből származnak, ahol az utánkövetés tényleges medián időtartama 23,5 hónap (0,3–68,2 hónap) volt.

A legjelentősebb és leggyakrabban előforduló mellékhatások a CRS (93%), az encephalopathia (60%) és a fertőzések (40%) voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 51%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb ($\geq 5\%$) súlyos mellékhatások az alábbiak voltak: encephalopathia (22%), fertőzések nem specifikált kórokozóval (15%), bakteriális fertőzések (6%), vírusfertőzések (6%), lázas neutropenia (5%) és láz (5%).

A leggyakoribb ($\geq 5\%$) 3. vagy magasabb fokozatú nem-hematológiai mellékhatások között voltak: encephalopathia (31%), fertőzések nem specifikált kórokozóval (19%), CRS (11%), bakteriális fertőzés (9%), delirium (6%), hypertonia (6%), hypotonia (6%), megnövekedett transzaminázszintek (6%) és vírusfertőzés (6%). A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokú hematológiai mellékhatások közé tartozott a lymphopenia (99%), a leukopenia (96%), a neutropenia (94%), az anaemia (65%) és a thrombocytopenia (56%).

DLBCL és HGBL, amely az első vonalbeli kemoimmunterápia befejezését követő 12 hónapon belül kiújul, vagy refrakter az első vonalbeli kemoimmunterápiára

A ZUMA-7 biztonságossági adatai a Yescarta expozícióját tükrözik egy olyan 3. fázisú vizsgálatban, amelyben 170 beteg kapott CAR-pozitív T-sejteket a testtömeg alapján ajánlott dózis alapján. A leírt adatok egy olyan elemzésből származnak, amelyben az utánkövetés tényleges medián időtartama 23,2 hónap volt (tartomány: 1,5–41,3 hónap).

A legjelentősebb és leggyakrabban előforduló mellékhatások a CRS (92%), az encephalopathia (49%) és a fertőzések (45%) voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 54%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb ($\geq 5\%$) súlyos mellékhatások közé tartozott a CRS (17%), az encephalopathia (16%), a nem meghatározott kórokozó okozta fertőzések (8%), a láz (6%) és a vírusfertőzés (5%).

A leggyakoribb ($\geq 5\%$) 3. vagy magasabb fokozatú nem hematológiai mellékhatások közé tartozott az encephalopathia (19%), a nem meghatározott kórokozó okozta fertőzések (8%), a CRS (6%) és a bakteriális fertőzés (5%). A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokozatú hematológiai mellékhatások közé tartozott a lymphopenia (99%), a leukopenia (95%), a neutropenia (94%), az anaemia (41%) és a thrombocytopenia (26%).

Follicularis lymphoma három vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően

A biztonságossági adatok a ZUMA-5 vizsgálat Yescarta-expozícióját tükrözik egy 2. fázisú vizsgálatban, amelyben relabált vagy refrakter follicularis lymphomában (FL) szenvedő 119 betegnek CAR-pozitív T-sejtet adtak a testtömeg alapján meghatározott javasolt adagban. A leírt adatok a 24 hónapos utánkövetési elemzésből származnak, ahol az utánkövetés tényleges medián időtartama 25,9 hónap (tartomány: 0,3–44,3 hónap) volt.

A legjelentősebb és leggyakrabban előforduló mellékhatások a CRS (77%), a fertőzések (59%) és az encephalopathia (47%) voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 45%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb ($\geq 5\%$) súlyos mellékhatások az alábbiak voltak: encephalopathia (16%), fertőzések nem specifikált kórokozóval (12%), CRS (12%) és bakteriális fertőzések (5%).

A leggyakoribb ($\geq 5\%$) 3. vagy magasabb fokozatú, nem hematológiai mellékhatások az alábbiak voltak: encephalopathia (14%), fertőzések nem specifikált kórokozóval (11%), CRS (6%) és bakteriális fertőzés (5%). A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokozatú hematológiai mellékhatások közé tartozott a lymphopenia (99%), a leukopenia (94%), a neutropenia (92%), a thrombocytopenia (34%) és az anaemia (33%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A fejezetben leírt mellékhatásokat a ZUMA-1 (n=108), a ZUMA-5 (n=119) és a ZUMA-7 (n=170) vizsgálatban Yescarta-t kapó betegeknél és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből azonosították. A mellékhatások szervrendszerenkénti osztályozásban és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: Yescarta-kezelés során azonosított mellékhatások*

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
	Nagyon gyakori	Fertőzések nem specifikált kórokozóval Vírusfertőzés Bakteriális fertőzés
	Gyakori	Gombás fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	Lázás neutropenia [#] Neutropenia [#] Lymphopenia [#] Leukopenia [#] Anaemia [#] Thrombocytopenia [#]
	Gyakori	Coagulopathia ^a

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	Citokin-felszabadulási szindróma Immunoglobulin-szint csökkenése ^b
	Gyakori	Túlérzékenység
	Nem gyakori	Haemophagocytás lymphohistiocytosis**
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	Hyponatraemia [#] Hypophosphataemia [#] Hyperuricemia ^{#***} Hyperglycaemia [#] Csökkent étvágy ^c
	Gyakori	Hypokalaemia [#] Hypocalcaemia [#] Hypoalbuminaemia [#] Kiszáradás ^d Testtömegcsökkenés
Pszichiátriai kórképek		
	Nagyon gyakori	Delirium ^e Álmatlanság
	Gyakori	Szorongás Érzelmi-indulati zavar ^f
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	Encephalopathia ^g Tremor ^h Fejfájás ⁱ Szédülés ^j
	Gyakori	Ataxia ^k Görcsrohamok, beleértve a status epilepticust is Hemiparesis Facialis paralysis Perifériás neuropathia ^m Myoclonus
	Nem gyakori	Quadriplegia Gerincvelői ödéma Myelitis Dyscalculia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
	Nagyon gyakori	Tachycardia ⁿ Arrhythmia ^o
	Gyakori	Szívmegeállás Szívéltelenség ^p
Érbetegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	Hypotonia ^q Hypertonia
	Gyakori	Thrombosis ^r
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	Köhögés ^s
	Gyakori	Légzési elégtelenség ^t Hypoxia ^u Mellkasi folyadékgyülem Tüdőödéma Dyspnoe ^v Nasalis gyulladás ^w
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	Hányás Hasmenés ^x Székrekedés Hasi fájdalom ^y Hányinger

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
	Gyakori	Dysphagia**** Szájszárazság ^z
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
	Nagyon gyakori	Emelkedett transzaminázszintek ^{aa}
	Gyakori	Hyperbilirubinaemia ^{bb}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
	Nagyon gyakori	Bőrkiütés ^{cc}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
	Nagyon gyakori	Motoros működési zavar ^{dd} Musculoskeletalis fájdalom ^{ee}
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
	Gyakori	Vesekárosodás ^{ff}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
	Nagyon gyakori	Láz ^{gg} Ödéma ^{hh} Kimerültség ⁱⁱ Hidegrázás
	Gyakori	Fájdalom
	Nem gyakori	Több szervi működési zavar szindróma
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
	Gyakori	Látáskárosodás ^{jj}

* Mellékhatásokat a ZUMA-1, ZUMA-5 és ZUMA-7 vizsgálatokban Yescarta-val kezelt 397 felnőtt beteg összevont elemzéséből és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból azonosították.

** Haemophagocytás lymphohistiocytosisról számoltak be CRS-ben.

*** Hyperuricémiát figyeltek meg a ZUMA-1 és ZUMA-5 vizsgálatban Yescarta-val kezelt 227 felnőtt beteg összevont elemzéséből

**** Neurológiai toxicitás és encephalopathia esetén dysphagiáról számoltak be.

A gyakoriság a 3. vagy magasabb fokozatú laboratóriumi paramétereken alapul.

- A coagulopathia magában foglalja: coagulopathia, csökkent fibrinogén vérszint, emelkedett fibrinogén vérszint, disszeminált intravasculáris coagulatio, hypofibrinogenia, emelkedett nemzetközi normalizált arány (INR), csökkent protrombinszint, protrombinidó megnyúlása
- Az immunoglobulin szint csökkenése magában foglalja: immunglobulin vérszint csökkenése, hypogammaglobulinaemia.
- A csökkent étvágy magában foglalja: csökkent étvágy, hypophagia.
- A kiszáradás magában foglalja: kiszáradás, hypovolaemia.
- A delirium magában foglalja: delirium, agitatio, téveszme, dezorientáció, hallucináció, nyugtalanság.
- Az érzelmi-indulati zavar magában foglalja: impulzív viselkedés, megváltozott hangulat, depresszió, pánikroham.
- Az encephalopathia magában foglalja: encephalopathia, agraphia, megváltozott tudatállapot, amnézia, aphasia, aponia, apraxia, kognitív zavar, zavarodott állapot, depressziós tudatszint, figyelemzavar, dysarthria, dysgraphia, dyskinesia, dyspraxia, hypersomnia, immun effektor sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma, letargia, leukoencephalopathia, eszméletvesztés, memóriazavar, mentális károsodás, mentális állapotváltozás, metabolikus encephalopathia, neurotoxicitás, lassú beszéd, somnolentia, beszédzavar, stupor, toxikus encephalopathia
- A remegés magában foglalja: remegés, fej ataxia.
- A fejfájás magában foglalja: fejfájás, fej diszkomfort érzés, tensziós fejfájás
- A szédülés magában foglalja: szédülés, posturalis szédülés, praesyncope, syncope, vertigo
- Az ataxia magában foglalja: ataxia, egyensúlyzavar, járászavar.
- A facialis paralysis magában foglalja: facialis paralysis, facialis paresis
- A perifériás neuropathia magában foglalja: perifériás neuropathia, allodynia, nyaki radiculopathia, hyperaesthesia, hypoaesthesia, lumbális radiculopathia, paraesthesia, perifériás szenzoros neuropathia, nervus peroneus bénulás.
- A tachycardia magában foglalja: tachycardia, posturalis orthostatikus tachycardia szindróma, sinus tachycardia.
- Az arrhythmia magában foglalja: arrhythmia, pitvarfibrilláció, pitvarlebegés, atrioventricularis blokk, bradycardia, jobb Tawara-szár blokk, elektrokardiogram QT megnyúlt, extrasystolék, szívfrekvencia emelkedett, szívfrekvencia szabálytalan, sinus bradycardia, supraventricularis extrasystolék, supraventricularis tachycardia, ventricularis arrhythmia, kamrai extraszisztolék, ventricularis tachycardia
- A szívégtelenség magában foglalja: szívégtelenség, akut bal kamrai elégtelenség, ejekciós frakció csökkenése, stress cardiomyopathia.
- A hypotonia magában foglalja: hypotonia, capillaris szivárgás szindróma, diastolés hypotensio, hypoperfusio, ortostaticus hypotensio.
- A thrombosis magában foglalja: thrombosis, axillaris vena thrombosis, brachiocephalicus vena thrombosis, mélyvénás thrombosis, eszköz által elzáródása, embolia, jugularis vena thrombosis, perifériás embolia, perifériás ischaemia, tüdőembolia, lépvena thrombosis, eszközben kialakuló thrombosis.
- A köhögés magában foglalja: köhögés, produktív köhögés, felső légúti köhögési szindróma.
- A légzési elégtelenség magában foglalja: légzési elégtelenség, akut légzési elégtelenség.
- A hypoxia magában foglalja: hypoxia, oxigénszaturáció csökkenés
- A dyspnoe magában foglalja: dyspnoe, terhelési nehézlégzés.

- w. A nasalis gyulladás magában foglalja: allergiás rhinitis, rhinorrhoea.
- x. A hasmenés magában foglalja: hasmenés, colitis, enteritis.
- y. A hasi fájdalom magában foglalja: hasi fájdalom, hasi diszkomfort érzés, alsó hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hasi érzékenység, dyspepsia, epigastricus diszkomfort érzés.
- z. A szájszárazság magában foglalja: száraz száj, száraz ajak
- aa. Az emelkedett transzaminázszint magában foglalja: transzaminázok emelkedett szinje, alanin-aminotranszferáz emelkedett, aszpartát aminotranszferáz emelkedett, májenzim emelkedett, hypertransaminaemia.
- bb. A hyperbilirubinaemia emelkedett magában foglalja: hyperbilirubinaemia, bilirubin vérszint emelkedett
- cc. A kiütés magában foglalja: kiütés, kiütés az alkalmazás helyén, dermatitis, allergiás dermatitis, dermatitis bullosus, erythema, pruritus, erythemás bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, pruriticus bőrkiütés, pustuláris bőrkiütés, urticaria.
- dd. A motoros működési zavar magában foglalja: motoros diszfunkció, akaratlan izom contractio, izommerevség, izomgörcsök, izom spasticitas, izomrándulás, izomfeszesség, izomrángatózás, izomgyengeség.
- ee. A musculoskeletalis fájdalom magában foglalja: izom- és csontrendszeri fájdalom, arthralgia, arthritis, hátfájás, csontfájdalom, oldalfájdalom, lágycsőfájdalom, musculoskeletalis mellkasi fájdalom, myalgia, nyaki fájdalom, osteoarthritis, végtagfájdalom.
- ff. A vesekárosodás magában foglalja: akut vesesérülés, vér kreatininszint emelkedett, veseelégtelenség.
- gg. A láz magában foglalja: hypertermia, pyrexia.
- hh. Az ödéma magában foglalja: ödéma, arcödéma, generalizált ödéma, lokalizált ödéma, genitális ödéma, perifériás ödéma, perifériás duzzanat, duzzanat.
- ii. A kimerültség magában foglalja: kimerültség, astenia, csökkent aktivitás, rossz közérzet.
- jj. A látáskárosodás magában foglalja: látáskárosodás, hemianopia, homályos látás, csökkent látásélesség.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Citokin-felszabadulási szindróma

A CRS a ZUMA-1 és ZUMA-7 vizsgálatban a betegek 92%-ánál fordult elő. A betegek nyolc százaléka (8%) tapasztalt 3. vagy magasabb fokozatú CRS-t (súlyos, életet veszélyeztető és végzetes). A kialakulásig eltelt medián idő 3 nap volt (1–12 nap), és a fennállás medián időtartama 7 nap volt (2–58 nap). A betegek 99%-ánál elmúlt a CRS. A ZUMA-7-ben a standard terápiával (SOCT) kezelt betegek nem számoltak be CRS-ről.

A ZUMA-5 vizsgálatban a betegek 77%-ánál fordult elő CRS. A betegek hat százalékánál (6%) 3. vagy magasabb fokozatú (súlyos, életet veszélyeztető és végzetes) CRS fordult elő. A betegség kialakulásáig eltelt idő mediánja 4 nap volt (tartomány: 1–11 nap), a medián időtartama pedig 6 nap (tartomány: 1–27 nap). A betegek 99 százalékánál (99%) elmúlt a CRS.

A CRS-sel esetleg összefüggésbe hozható leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: láz (89%), hypotonia (50%), tachycardia (47%), hidegrázás (30%) és hypoxia (24%). A CRS-sel összefüggő súlyos mellékhatások a következők voltak: láz (12%), hypotonia (5%), hypoxia (3%), arrhythmia (3%), szívelégtelenség (2%), kimerültség (2%), fejfájás (2%), tachycardia (2%), szívmegeállás (1%), nehézlégzés (1%) és tachypnoea (1%). A monitorozási és terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Neurológiai mellékhatások

A neurológiai mellékhatások a betegek 63%-ánál fordultak elő a ZUMA-1 és a ZUMA-7 vizsgálatban. A betegek huszonöt százaléka (25%) tapasztalt 3. vagy magasabb fokozatú (súlyos vagy életet veszélyeztető) mellékhatásokat. Neurológiai toxicitások fordultak elő az infúzió első 7 napja során a betegek 75%-ánál. A kialakulásig eltelt medián idő 6 nap (tartomány: 1–133 nap) volt. A fennállás medián időtartama 10 nap volt; a betegek 66%-ánál az infúziót követő 3 héten belül elmúltak a neurológiai mellékhatások.

A ZUMA-5 vizsgálatban a betegek 57%-ánál fordultak elő neurológiai mellékhatások. A betegek tizenhat százaléka (16%) tapasztalt 3. vagy magasabb fokozatú (súlyos vagy életet veszélyeztető) mellékhatásokat. Neurológiai toxicitások a betegek 65%-ánál az infúzió első 7 napján belül jelentkeztek. A tünetek megjelenéséig eltelt idő mediánja 7 nap volt (tartomány: 1–177 nap). A medián időtartam 14 nap volt, és a betegek 60%-ánál az infúziót követően 3 héten belül megszűntek a tünetek.

A leggyakoribb ($\geq 5\%$) neurológiai mellékhatások a következők voltak: encephalopathia (51%), tremor (28%) és delirium (14%). A betegeknél olyan súlyos neurológiai mellékhatásokról számoltak

be, mint az encephalopathia (18%), tremor (2%), delirium (2%), hemiparesis (1%) és görcsroham (1%). A ZUMA-7 vizsgálatban a Yescarta-val kezelt betegek 49%-ánál közöltek encephalopathiát és 25%-ánál tremort, szemben a SOCT-vel kezeltéknél megfigyelt 8%-kal, illetve 1%-kal.

Más neurológiai mellékhatásokról kevésbé gyakrabban számoltak be a klinikai vizsgálatokban, ide tartozott a dysphagia (3%), myelitis (0,2%) és a tetraplégia (0,2%).

A monitorozási és terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Lázás neutropenia és fertőzések

Yescarta-infúziót követően a betegek 10%-ánál észleltek lázas neutropeniát. A betegek 48%-ánál fordultak elő fertőzések. A betegek 19%-ánál volt 3. vagy magasabb fokozatú (súlyos, életet veszélyeztető vagy végzetes) a fertőzés. 3. vagy magasabb fokozatú nem specifikált kórokozóval történő fertőzés a betegek 12%-ánál, bakteriális fertőzés a betegek 6%-ánál és vírusfertőzés a betegek 5%-ánál fordult elő. A konkrétan nem meghatározott fertőzéssel leggyakrabban érintett terület a légút volt. A ZUMA-7 vizsgálatban a Yescarta-val kezelt betegek 2%-ánál közöltek lázas neutropeniát és 16%-ánál vírusfertőzést, szemben a SOCT-vel kezelt betegeknek megfigyelt 27%-kal, illetve 5%-kal. A monitorozási és terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Elhúzódó cytopeniák

3. vagy magasabb fokozatú neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát) a betegek 68%-ánál, anaemia a betegek 31%-ánál és thrombocytopenia a betegek 23%-ánál fordult elő. Elhúzódó (a 30. napon fennálló, vagy a 30. napon vagy azon túl jelentkező) 3. vagy magasabb fokozatú neutropenia betegek 26%-ánál, thrombocytopenia betegek 12%-ánál és anaemia a betegek 6%-ánál fordult elő. A ZUMA-1 vizsgálatban a 24 hónapos utánkövetési elemzés időpontjában 3. vagy magasabb fokozatú neutropenia betegek 11%-ánál, thrombocytopenia betegek 7%-ánál és anaemia a betegek 3%-ánál jelentkezett a 93. nap után. A ZUMA-7 vizsgálatban a Yescarta-val kezelt betegek 94%-ánál közöltek 3. vagy magasabb fokú neutropeniát és 26%-ánál thrombocytopeniát, szemben a SOCT-vel kezelt betegek 51%-ával, illetve 63%-ával. A terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Hypogammaglobulinaemia

A Yescarta-kezelést kapó betegek 15%-ánál számoltak be hypogammaglobulinaemiáról. Összességében, a ZUMA-1 vizsgálatban 108 betegből 36 (33%) részesült intravénás immunglobulin kezelésben az 54 hónapos vizsgálat időpontjáig, a ZUMA-7 vizsgálatban 170 betegből 28 (16%) kapott intravénás immunoglobulin-terápiát a 23,2 hónapos elemzés időpontjáig, és a ZUMA-5 vizsgálatban 119 betegből 33 (28%) részesült intravénás immunglobulin kezelésben a 24 hónapos utánkövetési elemzés idején. A ZUMA-7 vizsgálatban a Yescarta-val kezelt betegek 11%-ánál jelentették az immunglobulinszint csökkenését, szemben a SOCT-vel kezelt betegek 1%-ával. A terápiás irányelveket lásd a 4.4 pontban.

Immunogenitás

A Yescarta immunogenitását egy enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálattal (ELISA) értékelték az FMC63 (az anti-CD19 CAR eredő antitestje) elleni kötődő antitestek kimutatására. A ZUMA-1 és a ZUMA-7 vizsgálatban a Yescarta-kezelés előtt 278 beteg közül tizenegy betegnél (4%) volt pozitív az FMC63-antitest-teszt, és 1 olyan betegnél (1%) a ZUMA-7 vizsgálatban, akinek a kezelés előtt negatív volt a teszteredménye, a kezelés után lett pozitív az ELISA-szűrés eredménye. Egy olyan megerősítő sejtalapú vizsgálat eredményei, amely a CAR megfelelően felgombolyodott és expresszált extracelluláris részét (ScFv, csukló és linker) alkalmazta, kimutatták, hogy a Yescarta-val kezelt összes olyan beteg, akiknél a szűrés ELISA pozitív eredményt mutatott, minden vizsgált időpontban antitest-negatív volt. Nincs bizonyíték arra, hogy a Yescarta kezdeti terjedésének és perzisztenciájának kinetikája, illetve a Yescarta biztonságossága vagy hatásossága megváltozott volna ezeknél a betegeknek. A ZUMA-5 vizsgálatban 116 beteg közül 13 beteg (11%) mutatott pozitív antitesteredményt az ELISA-szűrőtesztben a Yescarta-kezelést megelőzően, és 2 olyan betegnél, aki a kezelés előtt negatív eredményt mutatott, a teszt eredménye pozitív volt a kezelés után. Egy megerősítő sejtalapú teszt bizonyította, hogy minden olyan Yescarta-kezelésben részesülő beteg, aki pozitív ELISA-eredményt mutatott, antitest-negatív volt a kezelés előtt, alatt és után.

Különleges betegcsoportok

75 év feletti betegeknél a Yescarta-kezeléssel kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Összességében a biztonságosság és a hatásosság hasonló volt a 65 éves vagy idősebb és a 65 évnél fiatalabb, Yescarta-val kezelt betegeknél. A kimenetek hasonlóak voltak a 0 és 1 Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (ECOG) státuszú és azonos nemű betegeknél.

A forgalomba hozatal utáni tapasztalat

A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások között szerepelt többek között status epilepticus (0,3%), gerincvelői ödéma és ICANS.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.**

4.9 Túladagolás

A Yescarta-val történő túladagolás okozta jeleket illetően nem állnak rendelkezésre adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX70

Hatásmechanizmus

A Yescarta egy tervezett autológ T-sejt immunterápiás készítmény, ami kötődik a CD19-et expresszáló daganatos sejtekhez és a normális B-sejtekhez. Az anti-CD19 CAR T-sejt CD19 expresszáló célsejtekkel történő összekapcsolódását követően a CD28 és CD3-zeta kostimulátoros egységei aktiválják a követő jelátvivő kaszkádot, ami T-sejt aktiválódáshoz, proliferációhoz, az effektor funkciók megszerzéséhez, valamint a gyulladásos citokinek és kemokinek szekréciójához vezet. Ezen események láncolata a CD19-expresszáló célsejtek apoptózisához és nekrozisához vezet.

Farmakodinámiás hatások

A Yescarta infúzió után értékelték a farmakodinámiás reakciókat a citokinek, kemokinek és más, vérben lévő molekulák átmeneti emelkedésének egy 4 hetes időtartamban végzett mérésével. Olyan citokin és kemokin szinteket elemeztek, mint az IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ és IL2R α . Az emelkedés csúcspontja az infúziót követő első 14 napon volt megfigyelhető, és a szintek általában 28 napon belül visszatértek a kiindulási értékre.

A citokinszintek és a CRS, illetve a neurológiai események előfordulása közötti összefüggések azonosításához végzett elemzések kimutatták, hogy a ZUMA-1, ZUMA-7 és ZUMA-5 vizsgálatok esetében több immunmoduláns és proinflammatorikus analit magasabb infúzió utáni szintje (csúcs és AUC 1 hónap alatt) 3. vagy magasabb fokozatú neurológiai mellékhatásokkal és 3. vagy magasabb fokozatú CRS-szel volt összefüggésben.

A Yescarta célpontra és a tumortól független célpontra kifejtett hatása miatt várható B-sejt aplasiás időszak. A ZUMA-1 vizsgálatban kiinduláskor értékelhető mintákat mutató 73 beteg 40%-ánál voltak észlelhető B-sejtek; a kiinduláskor észlelt B-sejt aplasiát a legtöbb beteg esetében az előző

kezeléseknek tulajdonították. A Yescarta-val történő kezelés után csökkent azon betegek aránya, akiknél voltak észlelhető B-sejtek: 20%-nál voltak észlelhető B-sejtek a 3. hónapban és 22%-nál voltak észlelhető B-sejtek a 6. hónapban. A B-sejt helyreállítás kezdetét legkorábban a 9. hónapban azonosították, amikor a betegek 56%-ánál voltak észlelhető B-sejtek. A B-sejt helyreállítás folyamata folytatódott, mivel a 18. hónapban a betegek 64%-ánál voltak észlelhető B-sejtek, a 24. hónapban pedig a betegek 77%-ánál voltak észlelhető B-sejtek. A ZUMA-7 vizsgálatban részt vevő 141 beteg közül, akiknek a mintája értékelhető volt a kiinduláskor, 57%-nál kimutathatóak voltak a B-sejtek. A Yescarta-kezelést követően a kimutatható B-sejteket mutató betegek aránya csökkent: a 3. hónapban 38%-uknak voltak kimutatható B-sejtjei, a 6. hónapban pedig 41%-uknak voltak kimutatható B-sejtjei. A B-sejtek helyreállása a 9. hónapban kezdődött, amikor 58%-uknak voltak kimutatható B-sejtjei. A B-sejtek helyreállításának tendenciája idővel folytatódott, mivel a 18. hónapban a betegek 64%-ának volt kimutatható B-sejtje, a 24. hónapban pedig a betegek 84%-ának volt kimutatható B-sejtje. A ZUMA-5-ben kiinduláskor értékelhető mintákat mutató 113 FL beteg közül 75%-nak voltak észlelhető B-sejtjei. A Yescarta-kezelést követően azon betegek aránya, akiknél voltak észlelhető B-sejtek, csökkent: a 3. hónapban a betegek 40%-ának voltak észlelhető B-sejtjei. Idővel B-sejt helyreállítás volt megfigyelhető: a 24. hónapban a betegek 61%-ának voltak észlelhető B-sejtjei. A progrediáló betegek utánkötése nem volt kötelező, így az értékelhető mintát mutató betegek többsége az immunválaszt prezentálóok közül került ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két vagy több vonalbeli szisztémás kezelés után relabált vagy refrakter DLBCL, PMBCL és follicularis lymphomából kialakuló DLBCL (ZUMA-1)

Összesen 108 beteg kapott Yescarta-kezelést egy fázis 1/2, nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykarú vizsgálatban, r/r agresszív B-sejtes NHL miatt. A hatásosság értékelése 101 beteg alapján történt, akik egy fázis 2 vizsgálatban vettek részt, beleértve a 2008-as WHO-osztályozás alapján szövettanilag igazolt DLBCL-t (n=77), PMBCL-t (n=8) és follicularis lymphomából eredő DLBCL-t (n=16). A ZUMA-1 vizsgálatban a DLBCL-be beletartoztak a 2016-os WHO-osztályozás alapján a DLBCL NOS (külön megnevezés nélkül), egyéb DLBCL altípus és HGBL-betegek. A MYC, BCL-2 és BCL-6 státusz negyvenhat betegnél volt értékelhető. Harminc betegnél igazolták a kettős DLBCL-expressziót (MYC és BCL-2 proteinek túlzott expressziója), 5 betegnél HGBL állt fenn MYC, BCL-2 vagy BCL-6 génátrendeződéssel (kettős vagy hármas találat), és 2 betegnél igazoltak másként nem specifikált HGBL-t. A kiindulási sejttípus osztályozása (csíráközpont B-sejtes típusú [GCB] vagy aktivált B-sejtes típusú [ABC]) szempontjából 66 beteg volt értékelhető, akik közül 49 beteg tartozott a GCB-típusba és 17 beteg az ABC-típusba.

Az alkalmas betegek ≥ 18 éves, refrakter betegségben szenvedők voltak, amit az utolsó vonalbeli kezelésre adott legjobb terápiás válasz alapján progresszív betegséggként (PD) vagy stabil betegséggként (SD), vagy az autológ őssejt-transzplantációt (ASCT-t) követő 12 hónapon belüli betegségprogresszióval lehet definiálni. Azok a betegek, akik refrakterek voltak a kemoterápiára vagy visszaestek két vagy több szisztémás vonalbeli kezelés után, általában nem voltak alkalmasak a haemopoeticus őssejt-transzplantációra. A betegeknek legalább egy, korábbi CD20 antitestkezelést kellett kapniuk, valamint egy antraciklin tartalmú kezelést. Azok a betegek, akiknek KIR lymphomája volt, allogén őssejt-transzplantáció (SCT, stem cell transplantation) szerepel az anamnéziséjükben vagy korábban anti-CD19 CAR vagy más genetikailag módosított T-sejt kezelést kaptak, nem voltak beválogathatók. Nem voltak alkalmasak azok a betegek sem, akiknek a kórelőzményében központi idegrendszeri betegség (például görcsrohamok vagy cerebrovasculáris ischémia) szerepelt, 50%-nál kisebb szív ejekciós frakciójuk vagy 92%-nál kisebb, szobalevegőn mért oxigénszaturációjuk volt, vagy szisztémás immunszuppresszánszt igénylő autoimmun betegségben szenvedtek. A medián követési idő 63,1 hónap volt (továbbra is tart). A betegek demográfiai jellemzőinek összefoglalását a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: A ZUMA-1 vizsgálat 2. fázisára vonatkozó demográfiai jellemzők összefoglalása (12 hónapos elemzés)

Kategória	Összes leukapheresissel kezelt (ITT) 1. + 2. kohorsz (N=111)	Összes kezelt (mITT) 1. + 2. kohorsz (N=101)
<i>Életkor (év)</i>		
Medián (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Férfi	69%	67%
<i>Rassz</i>		
Fehér bőrű	85%	86%
Ázsiai	4%	3%
Fekete bőrű	4%	4%
<i>ECOG státusz</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Korábbi terápiák medián száma (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Legalább 2 korábbi vonalbeli terápiával kezelt, refrakter betegségben szenvedő betegek	77%	76%
ASCT után 1 éven belül relabált betegek	20%	21%
3/4 nemzetközi prognosztikai indexű betegek	46%	46%
III/IV betegségstádiumú betegek	85%	85%

A Yescarta-t egyadagos infúzióban adagolták 2×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg céldózisban a Yescarta adása előtti 5., 4. és 3. napon adott 500 mg/m^2 intravénás ciklofoszfamid és 30 mg/m^2 intravénás fludarabin lymphodepletáló kemoterápiás kezelés után. A leukapheresis és a lymphodepletáló kemoterápia közötti áthidaló kemoterápia nem volt megengedett. Minden beteget megfigyelésre kórházban tartottak a Yescarta infúziót követően legalább 7 napig.

A 111, leukapheresisen átesett beteg közül 101 kapott Yescarta-t. Kilenc beteg nem kapott kezelést, elsősorban a progresszív betegség vagy a súlyos nemkívánatos események bevonást követő és a sejtadást megelőző előfordulása miatt. A 111 beteg közül egy gyártási probléma miatt nem kapta meg a terméket. A leukapheresistől a termék megkapásáig eltelt medián idő 17 nap volt (14–51 nap), és a leukapheresistől az infúzió beadásáig eltelt medián idő 24 nap volt (16–73 nap). A medián dózis $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg volt. Az ITT-t (kezelési szándék szerinti, Intent to treat) az összes leukapheresisen átesett beteg alkotta; az mITT-t az összes Yescarta-t kapott beteg.

Az elsődleges végpont az objektív terápiás válaszarány (objective response rate – ORR) volt. A másodlagos végpontok közé tartoztak a terápiás válasz időtartama (duration of response – DOR), teljes túlélés (overall survival – OS) és a mellékhatások súlyossága. Az ORR-t előre meghatározva az első 92 kezelt betegnél vizsgálták, és jelentősen magasabb volt, mint az előre meghatározott 20% ($P < 0,0001$).

Az elsődleges analízisben, amely az mITT populáción alapult (6 hónapos minimális követés), az ORR 72% volt és a teljes terápiás válaszarány (CR) 51%, egy független ellenőrző bizottság megállapítása szerint. A 12 hónapos utánkövetési elemzésben (5. táblázat) az ORR 72% és a CR 51% volt. A terápiás válaszig eltelt medián időtartam 1,0 hónap volt (0,8–6,3 hónap). A terápiás válasz időtartama (duration of response, DOR) hosszabb volt a teljes terápiás választ (complete response, CR) elérők között, azokhoz viszonyítva, akik legjobb válasza részleges terápiás válasz (partial response, PR) volt. Az 52 teljes terápiás választ (CR) elérő beteg közül 7-nek volt stabil betegsége (stable disease, SD) és 9 adott részleges terápiás választ (partial response, PR) a kezdeti tumorértékelésen, és teljes reagálóvá (CR) vált 6,5 hónapot követően. Az ORR a PMBCL és a follicularis lymphomából eredő DLBCL esetén egyaránt 88% volt. A CR-arány 75%, illetve 56% volt. Az ITT-populáció 111 betegénél az ORR 66%, a CR pedig 47% volt. Az egyéb eredmények megfeleltek az mITT-populációban megfigyeltnek.

A 24 hónapos utánkövetési elemzésben, amely az mITT populáción alapult (független ellenőrző bizottságtól származó eredmények), az ORR 74% és a CR arány 54% volt. A terápiás válaszíg eltelet medián időtartam 1,0 hónap volt (0,8–12,2 hónap). A terápiás válasz időtartama hosszabb volt a teljes terápiás választ elérők között, azokhoz viszonyítva, akik legjobb válasza részleges terápiás válasz volt (5. táblázat). Az 55 teljes terápiás választ elérő beteg közül 7-nek volt stabil betegsége és 10 adott részleges terápiás választ a kezdeti tumorértékelésen, és teljes reagálóvá vált 12 hónappal a Yescarta infúziót követően. A terápiás válasz medián időtartamát és a medián teljes túlélést (OS) nem érték el (5. táblázat). Egy 36 hónapos elemzésben (medián vizsgálati utánkövetés 39,1 hónap) a medián OS 25,8 hónap volt, ahol 47 beteg (47%*) még életben volt. Egy 48 hónapos elemzésben (medián vizsgálati utánkövetés 51,1 hónap) a medián OS 25,8 hónap volt, ahol 43 beteg (44%*) még életben volt. Egy 60 hónapos elemzésben (medián vizsgálati utánkövetés 63,1 hónap) a medián általános túlélés 25,8 hónap volt, ahol 42 beteg (43%*) még életben volt.

*A Kaplan–Meier becslés szerint a 3 éves teljes túlélési arány 47%, 4 éves 44% és az 5 éves 43% volt.

A ZUMA-1 fázis 1 részében 7 beteget kezeltek. Öt beteg reagált a kezelésre, köztük 4 CR volt. A 12 hónapos utánkövetéskor végzett analíziskor 3 beteg teljes terápiás választ adott még a Yescarta infúzió után 24 hónappal is. A 24 hónapos utánkövetéskor végzett analíziskor ez a 3 beteg teljes terápiás választ adott még a Yescarta infúzió után 30–35 hónappal is.

5. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása a ZUMA-1 2. fázisára

Kategória	Összes leukapheresissel kezelt (ITT) 1. + 2. kohorsz (N=111)		Összes kezelt (mITT) 1. + 2. kohorsz (N=101)	
	12 hónapos analízis	24 hónapos analízis	12 hónapos analízis	24 hónapos analízis
ORR (%) [95%-os CI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
A terápiás válasz időtartama ^a , medián (tartomány), hónapban	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
A terápiás válasz időtartama ^a , CR, medián (tartomány), hónapban	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
Össztúlélés, medián (hónap) [95%-os CI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6 hónapos OS (%) [95%-os 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 hónapos OS (%) [95%-os 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 hónapos OS (%) [95%-os 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 hónapos OS (%) [95%-os CI]	Nem alkalmazható	47,7 (38,2; 56,7)	Nem alkalmazható	50,5 (40,4; 59,7)

NE = nem becsülhető (nem sikerült elérni)

a Azoknál a betegeknél, akiknél a terápiás válasz időtartama alatt összejt-transzplantációt végeztek, a terápiás válasz időtartamát az összejt-transzplantáció időpontjában cenzorálták.

Megjegyzés: A 12 hónapos analízisnél a medián utánkövetés 15,1 hónap volt. A 24 hónapos analízisnél a medián utánkövetés 27,1 hónap volt. A teljes túlélés a leukapheresis (ITT), illetve a Yescarta-infúzió (mITT) időpontjától a bármilyen okú halálíg eltelt idő.

SCHOLAR-1

Refrakter agresszív NHL-ben (N = 636) kapott eredmények retrospektív, betegszintű, összefoglaló elemzését végezték el (Crump et al., 2017) az előre meghatározott, 20%-os kontroll válaszarány és a ZUMA-1 eredményeinek értelmezéséhez szükséges kórtörténeti háttér igazolása céljából. Az analízis azokat a betegeket tartalmazta, akik nem reagáltak (SD vagy PD) az utolsó vonalbeli kezelésükre, vagy az ASCT utáni 12 hónapon belül visszaestek. Az elérhető szokásos terápiával végzett kezelés utáni terápiás választ és túlélést értékelték. Az ORR 26% (95%-os CI [21, 31]) volt és a CR arány 7% (95%-os CI [3, 15]), 6,3 hónapos medián OS-sel.

DLBCL és HGBL, amely az első vonalbeli kemoimmunterápia befejezését követő 12 hónapon belül kiújul, vagy refrakter az első vonalbeli kemoimmunterápiára (ZUMA-7)

A Yescarta hatásosságát és biztonságosságát r/r nagy B-sejtes lymphomában (LBCL) szenvedő felnőtt betegeknek egy 3. fázisú, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat (ZUMA-7) bizonyította. A bevont betegeket túlnyomórészt DLBCL és HGBL betegség-altípusokkal diagnosztizálták a 2016-os WHO-osztályozás alapján, és valamennyi beteg első vonalbeli rituximab- és antraciklin-alapú kemoterápiában részesült. Összesen 359 beteget randomizáltak 1:1 arányban, hogy egyszeri Yescarta-infúzióban vagy SOCT-ben részesüljenek (amelyet 2–3 ciklus standard kemoimmunterápiaként [R-ICE, R-DHAP vagy R-DHAX, R-ESHAP vagy R-GDP] definiáltak, amelyet nagy dózisú terápia [HDT] és ASCT követett a betegségre adott válasz esetén). A randomizálást az elsővonalbeli terápiára adott válasz alapján rétegezték (elsődleges refrakter, vs. az elsővonalbeli terápia után ≤ 6 hónapban visszaesés, vs. az elsővonalbeli terápia után > 6 és ≤ 12 hónapban visszaesés) és a szűréskor megállapított, életkorral korrigált második vonalbeli Nemzetközi Prognosztikai Index (IPI) (0-1 vs. 2-3) alapján. A vizsgálatból kizárták a korábbi HSCT-t, az agy-gerincvelői folyadékban kimutatható rosszindulatú sejteket vagy agyi metasztázisokat, a Keleti Kooperációs Onkológiai Csoport (ECOG) 2 vagy annál nagyobb teljesítménystátuszát, valamint a központi idegrendszeri lymphoma bármely előzményét. Az aktív vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegeket kizárták, azonban az egyszerű húgyúti fertőzésben és a szövödménymentes bakteriális garatgyulladásban szenvedő betegeket engedélyezték, ha aktív kezelésre reagáltak.

A lymphodepletáló kemoterápiát követően a Yescarta-t egyszeri intravénás infúzió formájában adták be 2×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg céldózisban (maximális dózis: 2×10^8 sejt). A lymphodepletáló kezelés 500 mg/m^2 intravénás ciklofoszfamidból és 30 mg/m^2 intravénás fludarabinból állt, mindkettőt a Yescarta előtti 5., 4. és 3. napon adva. A leukapheresis és a lymphodepletáló kemoterápia között nem betegségmódosító, kortikoszteroidokra korlátozódó áthidaló terápia volt adható a szűréskor nagy betegségterhelésű betegeknek.

A teljes vizsgált populációban a medián életkor 59 év volt (tartomány 21–81 év), 66% volt férfi és 83% fehér bőrű. A betegek 74%-ának primer refrakter LBCL-je volt, és a betegek 26%-a az elsővonalbeli terápiát követő 12 hónapon belül visszaesett. A betegek második vonalbeli, életkorral korrigált IPI-pontszáma 0–1 (55%) vagy 2–3 (45%), ECOG teljesítménystátusza pedig 0 (54%) vagy 1 (46%) volt. A vizsgálat medián időtartama 24,9 hónap volt.

A Yescarta és a SOCT karok betegeit a következő kategóriákba sorolták: DLBCL külön megnevezés nélkül (126 beteg, illetve 120 beteg); follicularis lymphomából származó DLBCL (19 beteg, illetve 27 beteg); *MYC*-, *BCL2*- és/vagy *BCL6*- (dupla és tripla találat) átrendeződést mutató HGBL (31 beteg, illetve 25 beteg) vagy HGBL külön megnevezés nélkül (1 beteg a SOCT karban); a többi beteg a nem megerősített, hiányzó vagy egyéb kategóriába tartozott.

A Yescarta kezelésre randomizált 180 beteg közül 178 betegnél végeztek leukapheresist, és 170-et kezeltek Yescarta-val. A kezelt betegek közül 60 (33%) kapott áthidaló kortikoszteroidterápiát. Nem volt gyártási hiba. Nyolc beteget (4%) nem kezeltek a leukapheresist követően, elsősorban a betegség progressziója, súlyos nemkívánatos események vagy halálozás miatt. A leukapheresistől a termék felszabadításáig eltelt idő mediánja 13 nap volt (tartomány: 10–24 nap), a leukapheresis és a Yescarta infúzió között pedig 26 nap (tartomány: 16–52 nap) telt el. A medián dózis $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg volt. Mind a 170, Yescarta-t kapott beteget legalább 7 napig egészségügyi intézményben figyelték meg. A SOCT-re randomizált 179 beteg 36%-a kapott HDT-ASCT-t, és a betegek 56%-a kapott sejtes immunterápiát, miután a SOCT-re való randomizálás után nem reagáltak a kezelésre, vagy visszaestek.

Az elsődleges végpont az eseménymentes túlélés (EFS) volt, amelyet vak központi felülvizsgálat során határoztak meg. A teljes populációra vonatkozó hatásossági eredmények összefoglalása a 6. táblázatban, az EFS Kaplan–Meier-görbéje pedig az 1. ábrán látható. A 24 hónapos EFS 40,5% [95%-os CI: 33,2, 47,7] volt a Yescarta karban és 16,3% [95%-os CI: 11,1, 22,2] a SOCT karban. A progressziómentes túlélés (PFS) mediánja a Yescarta karban 14,7 hónap (95%-os CI: 5,4, NE) volt, míg a SOCT karban 3,7 hónap (95%-os CI: 2,9, 5,3) (HR: 0,490 [95%-os CI: 0,368, 0,652]).

Konzisztens hatásosság volt megfigyelhető a kiválasztott alcsoportokban, beleértve az elsővonalbeli terápiára adott választ, a második vonalbeli, életkorral korrigált IPI-pontszámot, az ECOG teljesítményszórást, az életkort, a kettős expresszoros lymphoma státuszt és a HGBL betegség altípusát. Egy előre meghatározott időközi elemzés során az EFS elsődleges elemzésének idején az általános túlélési adatok nem voltak érettek. A központi laboratórium szerint HGBL-ben szenvedő betegek körében a Yescarta javulást mutatott az EFS-ben a SOCT-hez képest (HR: 0,285 [95%-os CI: 0,137, 0,594]). Az ORR 81% (95%-os CI: 62,5%, 92,5%) és a CR-arány 68% (95%-os CI: 48,6%, 83,3%) volt a Yescarta-val kezelt betegeknél, szemben a SOCT-kar 42%-os (95%-os CI: 23,4%, 63,1%), illetve 23%-os (95%-os CI: 9,0%, 43,6%) értékeivel.

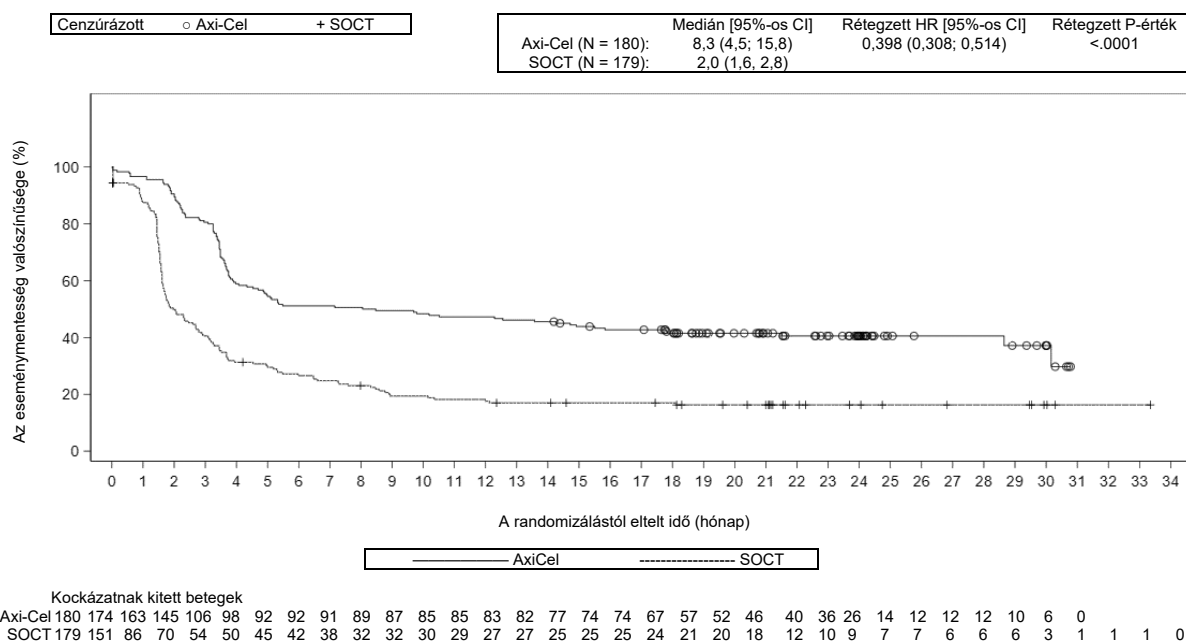
6. táblázat. A ZUMA-7 hatásossági eredményeinek összefoglalása (elsődleges elemzés)

	Yescarta N=180	 Szokásos ellátás szerinti kezelés N=179
Eseménymentes túlélés		
Események száma (%)	108 (60)	144 (80)
Medián, hónap [95%-os CI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Rétegzett kockázati arány [95%-os CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Rétegzett log-rank p-érték	<0,0001	
Objektív válaszarány (%) [95%-os CI]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Esélyhányados [95%-os CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Rétegzett CMH-teszt p-értéke	<0,0001	
Teljes válaszarány (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Részleges válaszarány (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

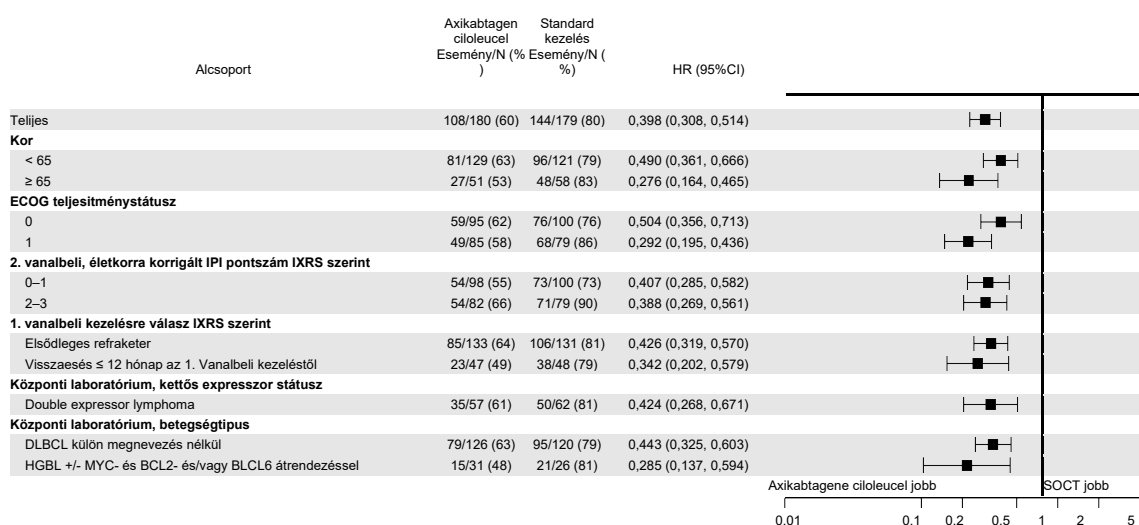
CI: konfidenciaintervallum; NE: nem becsülhető; CMH: Cochran–Mantel–Haenszel.

a. Kaplan–Meier-módszer.

1. ábra. Az eseménymentes túlélés Kaplan–Meier-diagramja a ZUMA-7-ben.



2. ábra. Az eseménymentes túlélés Forest Plot-diagramja a ZUMA-7 kiválasztott alcsoportjaiban



CI: konfidenciaintervallum; IXRS: interaktív hang-/webválaszrendszer.

A betegség típusát a központi laboratórium 359 betegből 303 betegnél erősítette meg, a többi beteget a központi laboratórium nem megerősített, hiányzó vagy egyéb kategóriába sorolta.

Relabált vagy refrakter FL (ZUMA-5) három vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően (ZUMA-5)

A Yescarta hatásosságát és biztonságosságát egy 2. fázisú, egykaros, nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték olyan felnőtt, FL-ben szenvedő betegeknél, akik a 2016-os WHO osztályozás szerint r/r FL-ben szenvedtek.

A bevonható betegek ≥ 18 éves, előzetesen 2 vagy több vonalbeli terápiában részesült, refrakter betegségben szenvedő betegek voltak. Az előzetes terápiák között szerepelnie kellett egy alkilezőszerrel kombinációban adott anti-CD20 monoklonális antitest terápiának (az önmagában adott anti-CD20 antitest nem számított vonalbeli terápiának a bevonhatóság szempontjából). A stabil betegséggel (SD) (relapszus nélkül) élő betegeket, akiknél a legutóbbi terápia óta több mint 1 év telt el, nem tekintették alkalmasnak. Azokat a betegeket, akiknek KIR lymphomája volt, allogén őssejt-transzplantáció (SCT, stem cell transplantation) szerepel az anamnéziséjükben, vagy korábban anti-CD19 CAR vagy más genetikailag módosított T-sejt kezelést kaptak, kizárták. Nem voltak alkalmasak azok a betegek sem, akiknek a kórelőzményében központi idegrendszeri betegség (például görcsrohamok vagy cerebrovascularis ischemia) szerepelt, 50%-nál kisebb bal kamrai ejekciós frakciójuk vagy 92%-nál kisebb, szobalevegőn mért oxigénszaturációjuk volt, vagy szisztémás immunszuppresszánszt igénylő autoimmun betegségben szenvedtek. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik aktív vagy súlyos fertőzésben szenvedtek, illetve a 3b. fokozatú FL betegeket. A tényleges követési idő 25,9 hónap volt (tartomány: 0,3–44,3 hónap, továbbra is tart). A betegek demográfiai jellemzőinek összefoglalását a 7. táblázat tartalmazza.

Az elsődleges elemzés idején, összesen 122 FL beteget vontak be a vizsgálatba (vagyis: leukapheresisen átesett), köztük 75 olyan beteggel, akik 3 vagy több előzetes vonalbeli terápiában részesültek. Az elsődleges elemzés záródátuma és a 24 hónapos utánkövetés záródátuma közötti időszakban nem vontak be és kezeltek Yescarta-val további FL betegeket.

7. táblázat: A ZUMA-5 vizsgálat FL betegeire vonatkozó demográfiai jellemzők összefoglalása (24 hónapos elemzés)

Kategória	Összes leukapheresissel kezelt (N=122)	Összes leukapheresissel kezelt, ≥ 3 vonalbeli terápián átesett (N=75*)
<i>Életkor (év)</i>		
Medián (min, max)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Férfi	60%	63%
<i>Rassz</i>		
Fehér bőrű	93%	93%
Ázsiai	2%	4%
Fekete bőrű	2%	1%
<i>ECOG státusz</i>		
ECOG 0	63%	59%
ECOG 1	37%	41%
A GELF kritériumok szerint definiált nagy tumortömeg	52%	57%
Korábbi terápiák medián száma (min, max)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Legalább 2 korábbi vonalbeli terápiával kezelt, refrakter betegségben szenvedő betegek	30%	24%
III/IV betegségstádiumú betegek	86%	86%
Korábbi autológ őssejt-transzplantáción átesett betegek	25%	29%
Korábbi, PI3K-gátlóval végzett kezelés	26%	40%
Az első anti-CD20 és kemoterápia kombinációtól a relapszusig eltelt idő < 24 hónap	54%	51%

* Az összes beteg helyben igazolt diagnózissal, beleértve 60, központilag igazolt diagnózissal rendelkező beteget. Leukapheresissel kezelt betegek száma (n=75) és kezelt betegek száma (n=73).

A Yescarta-t egyadagos infúzióban adagolták 2×10^6 anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg céldózisban a Yescarta adása előtti 5., 4. és 3. napon adott 500 mg/m^2 intravénás ciklofoszfamid és 30 mg/m^2 intravénás fludarabin lymphodepletáló kemoterápiás kezelés után. Minden beteget megfigyelésre kórházban tartottak a Yescarta infúziót követően legalább 7 napig. A Yescarta beadása és a monitorozás a ZUMA-5 és a ZUMA-1 vizsgálatokban hasonlóan történt.

Az elsődleges elemzést akkor végezték el, amikor legalább 80, egymást követően bevont FL beteg elérte a minimum 12 hónapos utánkövetést az első terápiás válasz értékelésétől számítva. Az elsődleges végpont az ORR (objektív terápiás válaszarány) volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: CR (teljes terápiás válasz) aránya, ORR és CR azoknál a betegeknél, akik 3 vagy több előzetes vonalbeli terápiát kaptak, DOR (terápiás válasz időtartama), OS, PFS és a nemkívánatos események előfordulása. A 122 FL beteg közül három, akiket az elsődleges elemzés idején vontak be a vizsgálatba, nem részesült kezelésben elsősorban az alkalmatlanságuk miatt, vagy amiatt, hogy a kezelés előtt CR-t tapasztaltak, vagy halál következett be.

Egy 24 hónapos utánkövetési elemzést végeztek akkor, amikor 80 FL beteg elérte a minimum 24 hónapos utánkövetést az infúzió után.

Ugyanúgy, mint a 24 hónapos utánkövetési elemzésnél, nem voltak további olyan betegek, akik átesetek a leukapheresisen, és nem voltak olyanok sem, akik részesültek volna Yescarta-kezelésben. Gyártási problémák nem fordultak elő. A leukapheresistől a termék felszabadításáig eltelt idő 12 nap (tartomány: 10–37 nap), a leukapheresistől a termék átadásáig eltelt medián idő 17 nap volt (tartomány: 13–72 nap), és a leukapheresistől a Yescarta infúzió beadásáig eltelt idő 27 nap volt (tartomány: 19–330 nap). A medián dózis $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-sejt/ttkg volt.

Az elsődleges elemzés adatzárásakor 122 FL beteget vontak be a vizsgálatba. Azon 75 bevont FL beteg közül, akik 3 vagy több előzetes vonalbeli terápiában részesültek, az ORR 91%, a CR pedig 77% volt.

A 24 hónapos utánkövetési elemzést a 122 bevont FL beteggel végezték el, és ezek közül 119 beteg kapott Yescarta-kezelést. A 122 bevont beteg közül 75 részesült korábban 3 vagy több előzetes vonalbeli terápiában, ami 91%-os ORR és 77%-os CR arányt eredményezett. A terápiás válaszig eltelt medián időtartam 1 hónap volt (tartomány: 0,8–3,1 hónap), a medián DOR 38,6 hónap és a terápiás választ megtartó betegek aránya 62% volt a 24. hónapban. Az előzetesen 3 vagy több vonalbeli kezelést kapott 75 beteg közül huszonkilenc ért el kezdetben PR-t, akik közül 19 ért el CR-t is. Az alcsoportelemzés magában foglalta az ORR értékelését a refrakter betegeknél (88%), 3 vagy annál kisebb FLIPI pontszámot adó betegeknél (94%), magas tumorterhelésben szenvedő betegeknél (91%), az első immunterápiát követően 24 hónapon belül betegségprogressziót tapasztaló betegeknél (89%) és az előzetesen PI3K-gátlóval kezelt betegeknél (90%). A kulcsfontosságú hatásossági eredményeket azoknál az FL betegeknél, akik előzetesen 3 vagy több vonalbeli terápián estek át, a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat A ZUMA-5 vizsgálatba bevont összes, előzetesen 3 vagy több vonalbeli kezelést kapott FL beteg hatásossági eredményeinek összefoglalása (24 hónapos elemzés)

Kategória	Összes leukapheresissel kezelt (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) (95 %-os CI)	91% (82, 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
A terápiás válasz időtartama ^b , medián hónapban (95 %-os CI) (tartomány)	38,6 (24,7; NE) (0,0; 38,6)
Folytatólagos terápiás válasz (n)	42
Folytatódó remisszió aránya ^b % (95 %-os CI)	
12 hónap	79,5(67,2; 87,6)
18 hónap	75,5 (62,5; 84,6)
24 hónap	67,6 (52,7; 78,7)

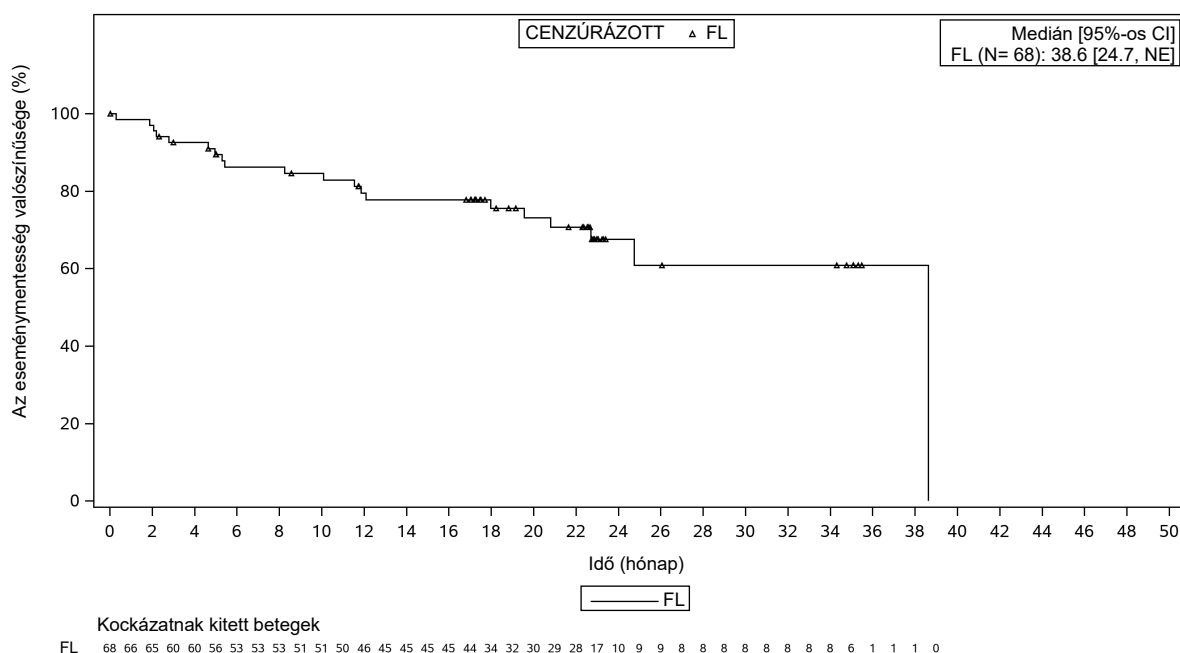
CI: konfidenciaintervallum; NE: nem becsülhető; ORR: objektív terápiás válasz; CR: teljes terápiás válasz; PR: részleges terápiás válasz.

a. A Nemzetközi Luganói Munkacsoport osztályozása szerint (Cheson 2014), a Független Radiológiai Felülvizsgálati Bizottság (Independent Radiology Review Committee) értékelésének megfelelően.

b. Az első objektív terápiás válasz napjától a progresszió vagy halál napjáig mérve.

* Az összes beteg helyben igazolt diagnózissal, beleértve 60, központilag igazolt diagnózissal rendelkező beteget. Leukapheresissel kezelt betegek száma (n=75) és kezelt betegek száma (n=73).

3. ábra Kaplan-Meier DOR az összes leukapheresissel kezelt betegnél, objektív terápiás választ mutató betegek (3 vagy több előzetes vonalbeli kezelésen átesett betegek, 24 hónapos elemzés, független ellenőrző bizottság)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Yescarta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az érett B-sejtes neopláziák kezelésére vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Yescarta autológ humán T-sejtekből áll. Várhatóan a sejt megszokott sejttisztulási mechanizmusaiból származó lebomlási termékek keletkeznek. Az infúzióban beadott CAR T-sejtek így idővel várhatóan lebomlanak.

Sejtkinetika

A Yescarta anti-CD19 CAR T-sejtek az infúziójukat követően a kezdeti gyors expanzió után 3 hónapra a kiindulási szinthez közeli szintre csökkentek. Az anti-CD19 CAR T-sejtek csúcskoncentrációjukat a Yescarta infúzió napja utáni első 7–14 napon érték el. Az életkor (tartomány: 21–80 év) és a nem hatása nem volt jelentős a Yescarta AUC- és csúcshintjére.

A ZUMA-1 vizsgálat betegek között az anti-CD19 CAR T-sejtek medián csúcskoncentrációja a vérben 38,3 sejt/μl volt (0,8–1513,7 sejt/μl), ami medián 2,1 sejt/μl-re csökkent 1 hónap alatt (0–167,4 sejt/μl) és medián 0,4 sejt/μl-re (0–28,4 sejt/μl) 3 hónappal a Yescarta infúzió után. A ZUMA-7 vizsgálatban részt vevő betegek körében az anti-CD19 CAR T-sejtek medián csúcshintje a vérben 25,84 sejt/μl volt (tartomány: 0,04–1173,25 sejt/μl), amely a kiértékelhető betegeknél a kiindulási szintet közelítően csökkent a 3. hónapra (0,35 sejt/μl; tartomány: 0,00–28,44 sejt/μl), de a 30 kiértékelhető betegből 12-nél még mindig kimutatható volt a kezelést követő 24 hónapig.

A ZUMA-5 vizsgálatban részt vevő FL betegek között az anti-CD19 CAR T-sejtek medián csúcskoncentrációja a vérben 37,6 sejt/μl (tartomány: 0,5–1415,4 sejt/μl) volt. Az anti-CD19 CAR T-sejtek vérben mért csúcstértékéig eltelt medián idő az infúzió után 8 nap volt (tartomány: 8–371 nap). A 3. hónapra az anti-CD19 CAR T-sejt-szintek közel a kiindulási szintig csökkentek egészen medián 0,3 sejt/μl-re (tartomány: 0–15,8 sejt/μl).

A ZUMA-1 vizsgálatban részt vevő betegek között az anti-CD19 CAR T-sejtek száma a vérben pozitív összefüggésben volt az objektív terápiás válasszal (CR vagy PR). Az anti-CD19 CAR T-sejt medián csúcscsintje a reagálóknál (N=71) 216%-kal magasabb volt a nem reagálók (N=25) megfelelő szintjéhez képest (43,6 sejt/μl, illetve 20,2 sejt/μl). A medián AUC₀₋₂₈ a terápiás választ adó betegeknél (N=71) 253% volt, a nemreagálók (N=25) megfelelő szintjéhez képest (562,0 nap × sejt/μl, illetve 222,0 nap × sejt/μl).

A ZUMA-7 vizsgálatban részt vevő betegeknél a vérben lévő anti-CD19 CAR T-sejtek száma pozitívan függött össze az objektív válasszal (CR vagy PR). A válaszadók (n=142) anti-CD19 CAR T-sejtjei csúcscsintjének mediánja mintegy 275%-kal magasabb volt a nem válaszadók (n=20) megfelelő szintjéhez képest (28,9 sejt/μl versus 10,5 sejt/μl). A medián AUC₀₋₂₈ a reagáló betegeknél (n=142) körülbelül 417%-kal magasabb volt a nem reagáló betegeknél (n=20) mért megfelelő szinthez képest (292,9 nap × sejt/μl versus 70,1 nap × sejt/μl).

A ZUMA-5 vizsgálat FL betegek között az anti-CD19 CAR T-sejtek medián csúcskoncentrációja a terápiás választ adó betegeknél (n=112) 38,0 sejt/μl volt, összehasonlítva a nem reagáló betegek (n=5) 31,3 sejt/μl-es értékével. Az AUC₀₋₂₈ medián értékei a reagáló betegeknél 454,8 sejt/μl•nap, a nem reagáló betegeknél 247,1 sejt/μl•nap voltak.

A Yescarta-t nem vizsgálták máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Yescarta tervezett humán T-sejtekből áll, ezért nincsenek reprezentatív *in vitro* assay-k, *ex vivo* modellek vagy *in vivo* modellek, amelyek a humán termék toxikológiai jellemzőit megfelelően tudnák megcélózni. Ezért a gyógyszerfejlesztésnél alkalmazott hagyományos toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek.

Karcinogenitási vagy genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek a Yescarta-val.

Nem végeztek vizsgálatokat a Yescarta termékenységre, reprodukcióra és a fejlődésre kifejtett hatásainak értékelésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Cryostor CS10 (DMSO-t tartalmaz)
Nátrium-klorid
Humán albumin

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

1 év

A Yescarta a teljes felengedés után szobahőmérsékleten (20–25 °C-on) maximum 3 óráig stabil, ugyanakkor a Yescarta infúziót a teljes felengedés utáni 30 percen belül el kell indítani, és a teljes Yescarta infúziós idő nem haladhatja meg a 30 percet.

6.4 Különleges tárolási előírások

A Yescarta zsákokot folyékony nitrogén gőzfázisában kell tárolni ($\leq -150\text{ °C}$), és annak érdekében, hogy életképes élő autológ sejtek álljanak rendelkezésre a betegnek való beadásra, addig fagyasztva kell maradnia, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre. Felolvasztás után tilos újra lefagyasztani.

A gyógyszer felolvadás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Etilén-vinil-acetát kriotároló zsák, zárt toldalékcsővel és két szabad tücsatlakozóval, ami körülbelül 68 ml sejtdiszperziót tartalmaz.

A kriotároló zsákokat egyenként csomagolják egy szállító kazettába.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A besugarzás a készítmény inaktiválódását eredményezheti.

A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések

A Yescarta-t a létesítményen belül zárt, törésálló, szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A Yescarta-t kezelő egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyűt és szemvédőt kell viselniük) a fertőző betegségek lehetséges átvitelének elkerülése érdekében.

Az alkalmazás előkészítése

- Ellenőrizze, hogy a betegazonosító (ID) megegyezik-e a Yescarta kazettán lévő betegazonosítóval.
- A Yescarta zsákját tilos a fémkazettából eltávolítani, ha a betegspecifikus címkén lévő adat nem egyezik a kezelendő betegével.
- Mikor a betegazonosítót megerősítették, távolítsa el a Yescarta zsákját a fém kazettából.
- Ellenőrizze, hogy a kazetta címkéjén szereplő betegadatok megegyeznek-e a zsák címkéjén szereplőkkel.
- A termékzsákokat felolvasztás előtt vizsgálja meg, hogy a tartály integritása nem sérült-e. Ha a zsák sérült, kövesse az emberi eredetű anyagok hulladékaira vonatkozó országos irányelveket (vagy azonnal lépjen kapcsolatba a Kite vállalattal).

Felolvasztás

- Helyezze az infúziós zsákokat egy második zsákba.
- A Yescarta-t körülbelül 37 °C -on olvassza fel vízfürdőben vagy száraz olvasztással, mindaddig, amíg már nincs látható jég az infúziós zsákban. A sejtes anyagsomók eloszlata érdekében a zsák tartalmát finoman keverje fel. Ha látható sejtsomók maradnak, folytassa a zsák tartalmának finom keverését. A sejtes anyag kisebb csomóinak a finom kézi keveréstől el kell oszolniuk. A Yescarta-t tilos mosni, centrifugálni, és/vagy új közegben reszuszpendálni az infúzió előtt. A felolvasztás körülbelül 3–5 percet vesz igénybe.
- Felolvasztás után a Yescarta szobahőmérsékleten ($20\text{–}25\text{ °C}$ -on) legfeljebb 3 óráig stabil. Ugyanakkor a Yescarta infúziót a teljes felengedés utáni 30 percn belül el kell indítani.

Alkalmazás

- Tilos leukodepletáló szűrőt használni.
- Gondoskodni kell arról, hogy az infúzió előtt és a gyógyulási időszak alatt betegenként legalább 1 tocilizumab adag és sürgősségi felszerelés álljon rendelkezésre. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, gondoskodni kell arról, hogy a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési mód álljon rendelkezésre a helyszínen a CRS kezelésére.
- A Yescarta beadásához központi vénás hozzáférés javasolt.
- Kizárólag autológ alkalmazásra.
- Ellenőrizze, hogy a betegazonosító (ID) megegyezik-e a Yescarta zsákon található betegazonosítókkal.
- Infúzió előtt tölts fel a szerelékét 0,9%-os nátrium-klorid oldattal (0,154 mmol nátrium per ml).
- A Yescarta-zsák teljes tartalmát 30 percen belül infundálja be gravitációs vagy perisztaltikus pumpával.
- A Yescarta infúzió alatt óvatosan keverje a zsákot, hogy megakadályozza a sejtek összecsomósodását.
- A tasak teljes tartalmának infúzióját követően öblítse át a szerelékét 0,9%-os nátrium-klorid oldattal (0,154 mmol nátrium/ml) azonos infúziós sebességgel, hogy biztosítsa az összes Yescarta bejuttatását.

Véletlen expozíció

Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésével kapcsolatos országos irányelveket kell követni. Azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek esetleg érintkezésbe kerültek a Yescarta-val, megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer ártalmatlanításával kapcsolatos óvintézkedések

Minden fel nem használt gyógyszert és minden anyagot, amely a Yescarta-val érintkezett (szilárd és folyékony hulladékot), az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó országos irányelvek szerint potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1299/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. augusztus 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornia
CA 90245
Egyesült Államok

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
The Netherlands

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Kulcselemek:

A tocilizumab biztosítása és a kórház minősítése

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy a Yescarta-t alkalmazó kórházak és a hozzájuk kapcsolódó központok speciálisan minősítettek legyenek az elfogadott kontroll-disztribúciós programnak megfelelően:

- biztosítani kell, hogy a Yescarta-infúzió beadását megelőzően 1 dózis tocilizumab azonnal, helyben rendelkezésre álljon minden egyes beteg számára. A kezelési központ számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab adaghoz minden egyes előző adag beadásától számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, biztosítani kell, hogy a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési mód rendelkezésre álljon a helyszínen a CRS kezelésére,
- biztosítani kell, hogy a beteg kezelésében olyan egészségügyi szakemberek vegyenek részt, akik elvégezték az oktatóprogramot.

Oktatóprogram – A Yescarta minden egyes tagállamban történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az ismertető anyagok tartalmáról és formájáról.

Oktatóprogram egészségügyi szakemberek számára

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy a forgalomba hozatalkor a Yescarta-t várhatóan felíró, kiadó és alkalmazó egészségügyi szakemberek minden olyan tagállamban, ahol a Yescarta forgalomba kerül, megkapják az útmutató dokumentumot az alábbiakkal:

- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások felismerésének elősegítése
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások kezelésének elősegítése
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások megfelelő monitorozásának biztosítása
- a betegek releváns információkkal való ellátásának elősegítése
- a mellékhatások megfelelő és helyes bejelentésének biztosítása
- a felolvasztási folyamatra vonatkozó részletes utasítások biztosítása
- egy adott beteg kezelése előtt biztosítani kell, hogy minden beteg számára helyben rendelkezésre áll legalább 1 dózis tocilizumab; abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, biztosítani kell, hogy megfelelő alternatív kezelési mód rendelkezésre álljon a helyszínen a CRS kezelésére.

Oktatóprogram betegek számára

A betegek tájékoztatása és az alábbiak elmagyarázása:

- a Yescarta-kezeléssel összefüggő CRS, illetve súlyos neurológiai mellékhatások kockázatai
- azonnal be kell számolniuk a tünetekről a kezelőorvosuknak
- szükséges a Yescarta beadásának helyének közelében való tartózkodás a Yescarta-infúzió beadását követően legalább 4 hétig
- mindig tartsák maguknál a sürgősségi betegkártyát

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): a biztonságossági profil felmérése érdekében – beleértve a hosszú távú biztonságosságot is a forgalomba hozatalt követően axikabtagen ciloleucellel kezelt, B-lymphocytá malignitásban szenvedő betegeknél – a kérelmezőnek el kell végeznie és be kell nyújtania egy nyilvántartáson alapuló vizsgálatot.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Frissített jelentések: éves biztonságossági jelentések és 5 évente esedékes időközi jelentések • Vizsgálati eredmények végleges összefoglalója: 2038. december

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ TARTÁLY (KAZETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió
axikabtagen ciloleucel (CAR+, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ, retrovirális vektorral transzdukált T-sejtek 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt/ttkg céldózzissal, amelyek egy anti-CD19 CD28/CD3-zeta kiméra antigénreceptort (CAR) kódolnak.

Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Cryostor CS10 (DMSO-t tartalmaz), humán albumin, nátrium-klorid. További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

Egy steril infúziós zsák.

Tartalom: körülbelül 68 ml sejt-diszperzió.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nem szabad besugározni!

Felolvasztás közben finoman keverje össze a zsák tartalmát.

NE használjon leukodepletáló szűrőt!

ÁLLJON meg. Az infúzió beadása előtt ellenőrizze a betegazonosítót.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tárolja ≤ -150 °C-os folyékony nitrogén gőzfázisában.
Ne fagyassza le újra!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérszövetet tartalmaz. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre és az emberi eredetű hulladékanyagok kezelésére vonatkozó országos előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU1/18/1299/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Kite betegazonosító:
Kiegészítő betegazonosító:
Beteg neve:
Beteg születési dátuma:
SEC:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió
axikabtagen ciloleucel (CAR+, életképes T-sejtek)
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Kite betegazonosító:
Kiegészítő betegazonosító:
Beteg neve:
Beteg születési dátuma:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egy steril infúziós zsák.
Tartalom: körülbelül 68 ml sejtdiszperzió.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.
Ellenőrizze a betegazonosítót.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ sejt diszperziós infúzió axikabtagen ciloleucel (CAR+, életképes T-sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy sürgősségi betegkártyát. Olvassa el figyelmesen, és kövesse a rajta található utasításokat.
- Mindig mutassa be a sürgősségi betegkártyát a kezelőorvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor megvizsgálják Önt vagy ha kórházba kerül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Yescarta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Yescarta adása előtt
3. Hogyan kell adni a Yescarta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Yescarta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Yescarta és milyen betegségek esetén használható?

A Yescarta a nyirokszöveteket érintő (az immunrendszer része), a B limfocitáknak nevezett fehérvérsejteket, valamint a szervezet más szerveit is befolyásoló agresszív diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL), elsődleges mediastinális nagy B-sejtes limfómában (PMBCL) és folliculáris limfómában szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazott génterápiás gyógyszer. A túl nagy mennyiségű ilyen kóros fehérvérsejt felhalmozódik a szövetekben, és ez okozza a tüneteket.

A gyógyszert speciálisan Önnek készítették, a saját módosított fehérvérsejtjeinek egyszeri beadására.

2. Tudnivalók a Yescarta alkalmazása előtt

Nem kaphat Yescarta-t:

- ha Ön allergiás az axikabtagen ciloleucelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely más összetevőjére.
- Ha Ön úgy gondolja, hogy nem kaphat limfodepletáló (nyiroksejtcsökkentő) kemoterápiának nevezett kezelést, amely csökkenti a fehérvérsejtek számát a vérben (lásd még a 3. pont, Hogyan kell alkalmazni a Yescarta-t?).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Yescarta-t az Ön fehérvérsejtjeiből állítják elő, és kizárólag Önnek szabad beadni (autológ felhasználás).

Mielőtt beadják Önnek a Yescarta-t, tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- idegrendszeri problémái vannak (például görcsrohamok, agyvérzés vagy emlékezetvesztés).
- veseműködési zavarai vannak.
- alacsony a vérsejtjeinek a száma (vérszámja).
- az elmúlt 4 hónapban őssejt-transzplantáción esett át.
- bármilyen tüdő-, szív- vagy vérnyomás- (alacsony vagy magas) problémája van.
- a graft-versus-host betegség okozta jeleket vagy tüneteket észleli. Ez akkor alakul ki, amikor a transzplantált sejtek megtámadják a szervezetét, ami bőrkiütést, hányingert, hányást, hasmenést és véres székletet okoz.
- észreveszi, hogy a daganatos betegségének tünetei rosszabbodnak. Ha Ön limfómában szenved, ez többek között lehet láz, gyengeség, éjszakai izzadás, hirtelen súlyvesztés.
- fertőzésben szenved. A fertőzést a Yescarta-infúzió beadása előtt kezelni kell.
- korábban hepatitisz B, hepatitisz C vagy humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése volt.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek a Yescarta-t.

Vizsgálatok és ellenőrzések

A Yescarta beadása előtt kezelőorvosa:

- ellenőrizni fogja a tüdejét, a szívét és a vérnyomását.
- ellenőrzi a fertőzések okozta jeleket. A Yescarta beadása előtt a fertőzéseket kezelni kell.
- ellenőrzi, hogy daganatos betegsége rosszabbodik-e.
- ellenőrzi a graft-versus-host betegség okozta jeleket, ami szervátültetés után alakulhat ki.
- ellenőrzi a vérben a húgysavszintet és a daganatos sejtek számát. Ez megmutatja, hogy valószínű-e Önnek a tumorlízis szindróma nevű állapot kialakulása. Ennek az állapotnak a megelőzésére gyógyszereket adhatnak be Önnek.
- hepatitisz B-, hepatitisz C- és HIV-fertőzést kimutató vizsgálatot végez.
- ellenőrzi, hogy kapott-e az elmúlt 6 hétben védőoltást, vagy tervez-e védőoltást beadatni a következő néhány hónapban.

Miután beadták Önnek a Yescarta-t

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak közül bármelyik előfordul Önnek:

- Hidegrázás, kifejezett fáradtság, gyengeség, szédülés, fejfájás, köhögés, légszomj vagy gyors szívverés, amelyek a citokin-felszabadulási szindrómaként ismert betegség tünetei lehetnek. A Yescarta beadása után 3–4 héten keresztül naponta kétszer mérje meg a testhőmérsékletét. Ha a testhőmérséklete magas, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- Görcsök, reszketés, illetve beszédzavar vagy elmosódott beszéd, eszméletvesztés vagy csökkent tudatállapot, zavartság és a tájékozódás zavara, az egyensúly vagy a koordináció elvesztése.
- Láz, ami fertőzés tünete lehet.
- Extrém fáradtság, gyengeség és légszomj, amelyek a vörösvértestek hiányának tünetei lehetnek.
- Könnyebben előforduló vérzés vagy véraláfutás, amelyek a vérlemezkének nevezett sejtjes elemek alacsony számának tünetei lehetnek.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, mert a vérsejtek és a vér egyéb alkotóelemeinek száma csökkenhet.

Nem szabad vért adnia vagy szervátültetés céljából szervet, szöveteket vagy sejteket adományoznia.

Ha fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy ha nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Yescarta-t kap. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának különös figyelemmel kell kísérnie Önt a Yescarta-kezelés alatt.

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy nem lehet a tervezett Yescarta-kezelést kivitelezni. Például:

- Ha a Yescarta infúzió több mint 2 héttel késik az előkészítő kemoterápia beadása után, előfordulhat, hogy további előkészítő kemoterápiát kell kapnia.

Gyermekek és serdülők

A Yescarta alkalmazása tilos 18 évnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mivel a Yescarta-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Yescarta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Yescarta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha olyan gyógyszert szed, ami gyengíti immunrendszerét, mint például a kortikoszteroidok, mivel ezek a gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a Yescarta hatásával.

Különösen fontos, hogy nem kaphat élő vakcinának nevezett védőoltásokat:

- az alatt a 6 hét alatt, ami előtt megkapja a rövid kemoterápiát (amit limfocitaszám-csökkentő kemoterápiának hívnak), ami felkészíti a szervezetét a Yescarta-sejtek beadására.
- a Yescarta-kezelés alatt.
- a kezelés után, amíg az immunrendszer működése helyreáll.

Beszéljen kezelőorvosával, ha védőoltást kell kapnia.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ez azért szükséges, mert a Yescarta terhes vagy szoptató nőkre gyakorolt hatása nem ismert, és károsíthatja a magzatot vagy az anyatejjel táplált gyermeket.

- Ha ön terhes vagy a Yescarta-kezelés után teherbe eshet, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- A kezelés elkezdése előtt terhességi tesztet végeznek Önnél. A Yescarta-t csak akkor szabad beadni, ha az eredmény igazolja, hogy Ön nem terhes.

Ha már beadták Önnel a Yescarta-t, kezelőorvosával beszélje meg a terhességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhányan fáradtnak érzik magukat, szédülnek vagy reszketnek a Yescarta kezelés után. Ha ez előfordul Önnél, ne vezessen vagy kezeljen nehéz gépeket legalább 8 hétig az infúzió után, vagy amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy teljesen meggyógyult.

A Yescarta nátriumot, dimetil-szulfoxidot (DMSO) és maradvány gentamicint tartalmaz

Ez a gyógyszer 300 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz infúziós zsákonként. Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitele 15%-ának.

Ez a gyógyszer DMSO-t és maradvány gentamicint tartalmaz, amelyek súlyos allergiás reakciókat okozhatnak.

3. Hogyan kell alkalmazni a Yescarta-t?

A Yescarta-t mindig egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Csepegtetéssel (infúzióval) adják vénába (intravénásan).

- Mivel a Yescarta a saját fehérvérsejtjeiből készül, a sejtjeit leveszik a gyógyszer elkészítéséhez. Kezelőorvosa a vénájába helyezett kanül segítségével vért fog levenni Öntől (ez a leukaferezisnek nevezett eljárás). A fehérvérsejtjei egy részét elválasztják a vértől, és a vér maradékát visszajuttatják a vénájába. Ez 3–6 órát vehet igénybe, és lehet, hogy meg kell ismételni.
- A fehérvérsejtjeit elküldik, hogy előállítsák belőlük a Yescarta-t. Általában 3–4 hétig tart, amíg megkapja a Yescarta-kezelést, de ez az időtartam változó lehet.

A Yescarta-kezelés előtt alkalmazott gyógyszerek

A Yescarta beadása előtti 30–60 perc alatt más gyógyszereket is adhatnak Önnek. Erre az infúziós reakciók és a láz megelőzése érdekében van szükség. Ezek között a gyógyszerek között lehet például:

- Paracetamol.
- Antihisztamin, például a difenhidramin.

A Yescarta adása előtt egyéb gyógyszereket is fog kapni, például előkészítő kemoterápiát, ami lehetővé teszi a Yescarta-ban található, módosított fehérvérsejtjeinek sokszorozódását a szervezetében, amikor megkapja a gyógyszert.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember gondosan ellenőrizni fogja, hogy ez a gyógyszer az Öné-e.

Hogyan adják be Önnek a Yescarta-t?

A Yescarta-t mindig orvos fogja beadni Önnek minősített kezelőintézetben.

- A Yescarta beadása egyetlen dózisban történik.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember körülbelül 30 perc alatt be fog Önnek adni egy egyadagos Yescarta-infúziót a vénájába vezetett katéteren keresztül (intravénás infúzió).

A Yescarta infúziót minősített kórházban kell megkapnia, és csak akkor engedik haza, ha kezelőorvosa úgy gondolja, az biztonságos az Ön számára.

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet a mellékhatások ellenőrzésére.

Miután beadták Önnek a Yescarta-t

- Tervezzen úgy, hogy a Yescarta beadása után legalább 4 hétig annak a kórháznak a közelében marad, ahol a kezelést megkapta. Kezelőorvosa azt fogja javasolni, hogy legalább 10 napon keresztül naponta jöjjön vissza a kórházba, és szükség esetén be fogja Önt utalni a kórházba az infúzió utáni 10 napra. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa ellenőrizhesse a kezelés hatását, és segíthessen Önnek, ha mellékhatások jelentkeznek.

Ha egy tervezett vizitet kihagy, haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát, vagy a minősített kórházat a vizit új időpontjának egyeztetéséhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Yescarta okozhat mellékhatásokat az immunrendszerében, amelyek súlyosak vagy életet veszélyeztetőek lehetnek, vagy akár halálhoz is vezethetnek.

A következő mellékhatásokat jelentették a Yescarta alkalmazásával összefüggésben.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Láz, hidegrázás, vérnyomáscsökkenés, ami olyan tüneteket okozhat, mint a szédülés, kábultság, tudóvizenyő, ami súlyos és végzetes lehet (a citokin-felszabadulási szindrómának nevezett betegség minden tünete).
- A fehérvérsejtek abnormálisan alacsony száma, ami megnövelheti a fertőzések kockázatát.
- Tudat elvesztése vagy csökkent tudatszint, zavarodottság vagy memórivészítés az agyműködés zavarai miatt, önkéntelen remegés (tremor), hirtelen zavarodottság izgatottsággal, irányzavarok, hallucináció vagy ingerlékenység (delirium)
- Vörösvértestek (az oxigént szállító sejtek) számának csökkenése, ami miatt extrém fáradt lehet, vagy úgy érezheti, hogy nincs energiája.
- Rendkívüli fáradtság.
- A véralvadást segítő sejtjes elemek számának csökkenése (trombocitopénia), a tünetek között előfordulhat hosszan tartó vérzés vagy véraláfutások.
- Izom- vagy ízületi fájdalom.
- Láz vagy hidegrázás, ami fertőzés jele is lehet.
- Fejfájás.
- Magas húgysav vagy vércukorszint (glükóz), ami megjelenik a vérvizsgálati eredményeken,
- Csökkent nátrium- vagy foszfátszint, ami megjelenik a vérvizsgálati eredményeken.
- Hányinger, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom vagy hányás.
- Csökkent étvágy.
- Alacsony vérnyomás, szédülés.
- Légszomj, köhögés.
- Túl gyors szívverés.
- Szabálytalan szívverés (arritmia).
- Alacsony immunglobulinszintek, amelyek megjelennek a vérvizsgálati eredményekben. Ez fertőzésekhez vezethet.
- Folyadék felhalmozódása a szövetekben (ödéma), ami duzzanathoz, testtömeg-gyarapodáshoz, légzési nehézséghez és csökkent vizeletürítéshez vezethet.
- Veseproblémák, amelyek miatt a szervezete folyadékot tart vissza (*ödéma*), ami testsúlynövekedéshez és légzési nehézségekhez vezethet, illetve a vizelet csökkent mennyiségéhez.
- Energia vagy erő hiánya, izomgyengeség, mozgási nehézség, izomgörcs.
- Bőrkiütés és bőrproblémák.
- Alvási nehézségek.
- Magas vérnyomás.
- A májenzimek szintjeinek emelkedése, ami megjelenik a vérvizsgálati eredményeken.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Szájszárazság, kiszáradás, nyelési nehézségek.
- Kéz- vagy lábfájdalom.
- A bilirubin magas szintje, ami megjelenik a vérvizsgálati eredményeken.
- Az albumin, a kálium vagy a kalcium alacsony szintje, ami megjelenik a vérvizsgálati eredményeken.
- Alacsony oxigénszint a vérben.
- Veseelégtelenség, ami a szervezet folyadék-visszatartásához vezet. Ez súlyos vagy életet veszélyeztető lehet.
- Végtagok duzzadása, folyadék a tüdő körül (mellkasi folyadékgyülem).
- A vér alvadási képességeinek megváltozása (koagulopátia), a tünetek között előfordulhat túlzott vagy hosszan tartó vérzés, illetve véraláfutás.
- A látóképességben bekövetkező változások, amelyek megnehezítik látást (látáskárosodás).
- Fájdalom.
- Hirtelen, váratlan szívleállás (szívmegállás); ez súlyos és életet veszélyeztető.
- Szívelégtelenség.

- Vérrögök: a tünetek között előfordulhat mellkasi és hátközépi fájdalom, légzési nehézségek, vér felkőhögése vagy görcsös fájdalom, az egyik láb duzzanata, a fájdalmas terület körüli meleg és sötétebb bőr.
- Görcsrohamok (rohamok, beleértve olyan rohamokat is, amelyek hosszan tarthatnak és életveszélyesek lehetnek).
- A test egyik felének mozgatására való képtelenség.
- Túlérzékenység: olyan tünetek, mint például bőrkiütések, csalánkiütések, viszketés, duzzanat és anafilaxia.
- Hangulatzavarok.
- Orrgyulladás.
- Gyengeség vagy a test egyik felének mozgatására való képtelenség, ami nehezzé teszi a mindennapos tevékenységek elvégzését, például az étkezést vagy az öltözködést.
- A testmozgások feletti kontroll elvesztése.
- Az arcizmok mozgásvesztése.
- Szorongás.
- Képtelenség az önálló légzésre (légzési elégtelenség).
- Testtömegcsökkenés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Nehézség a számok megértésében.
- Az izomszövet lebomlása, ami az iromrostoknak a vérbe kerüléséhez vezet.
- Leglább 2 szerv nem megfelelő működése (pl. máj, tüdő, vesék), ami orvosi kezelést igényel és/vagy beavatkozást a normális szervműködés helyreállítása érdekében.
- A gerincvelő duzzanata, amely a lábak és a törzs részleges vagy teljes bénulását okozhatja.
- Mind a négy végtag lebénulása.
- Súlyos szisztémás gyulladásoos állapot.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiek közül bármely mellékhatás jelentkezik Önnél. Ne próbálja meg egyedül kezelni tüneteit más gyógyszerekkel.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Yescarta-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak.

A tartály címkéjén és az infúziós zsákon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Tárolja lefagyasztva -150 °C alatt, folyékony nitrogén gőzfázisában, az alkalmazáshoz történő felolvasztásig.

A gyógyszert ne fagyassza le újra.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Yescarta?

- A készítmény hatóanyaga az axikabtagen ciloleucel. Minden betegspecifikus, egyadagos infúziós zsák anti-CD19 CAR T-sejt diszperziót tartalmaz 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitív, életképes T-sejt/ttkg céldózissal körülbelül 68 ml térfogatban.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): Cryostor CS10 (DMSO-t tartalmaz), nátrium-klorid, humán albumin. Lásd 2. pont: „A Yescarta nátriumot, dimetil-szulfoxidot (DMSO) és maradvány gentamicint tartalmaz”.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán véresejteket tartalmaz.

Milyen a Yescarta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Yescarta egy átlátszó–opálos, fehér–vörös infúziós sejtdiszperzió, ami fémkazettában egyenként csomagolt infúziós zsákban kerül forgalomba. Egy infúziós zsák körülbelül 68 ml sejtdiszperziót tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos, hogy a Yescarta beadása előtt olvassa el ennek az eljárásnak a teljes leírását.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A Yescarta-t a létesítményen belül zárt, törésálló, szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A Yescarta-t kezelő egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyűt és szemvédőt kell viselniük) a fertőző betegségek lehetséges átvitelének elkerülése érdekében.

A munkafelületeket és az összes olyan anyagot, amely kapcsolatba kerülhetett a Yescarta-val, az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó országos irányelveknek megfelelően kell szennyezésmentesíteni.

Az alkalmazás előkészítése

- Ellenőrizze, hogy a betegazonosító (ID) megegyezik-e a Yescarta kazettán lévő betegazonosítóval.
- A Yescarta zsákját tilos a fémkazettából eltávolítani, ha a betegspecifikus címkén lévő adat nem egyezik a kezelendőbetegével.
- Mikor a betegazonosítót megerősítették, távolítsa el a Yescarta zsákját a fémkazettából.
- Ellenőrizze, hogy a kazetta címkéjén szereplő betegadatok megegyeznek-e a zsák címkéjén szereplőkkel.
- A termékzsákot felolvasztás előtt vizsgálja meg, hogy a tartály integritása nem sérült-e. Ha a zsák sérült, kövesse az emberi eredetű anyagok hulladékaira vonatkozó országos irányelveket (vagy azonnal lépjen kapcsolatba a Kite vállalattal).

Felolvasztás

- Helyezze az infúziós zsákot egy második zsákba.
- A Yescarta-t körülbelül 37 °C-on olvassza fel vízfürdőben vagy száraz olvasztással, mindaddig, amíg már nincs látható jég az infúziós zsákban. A sejtes anyagcsomók eloszlása érdekében a zsák tartalmát finoman keverje fel. Ha látható sejtcsomók maradnak, folytassa a zsák tartalmának finom keverését. A sejtes anyag kisebb csomóinak a finom kézi keveréstől el kell oszolniuk. A Yescarta-t tilos mosni, centrifugálni, és/vagy új közegben reszuszpendálni az infúzió előtt. A felolvasztás körülbelül 3–5 percet vesz igénybe.
- Felolvasztás után a Yescarta szobahőmérsékleten (20–25 °C-on) legfeljebb 3 óráig stabil. Ugyanakkor a Yescarta infúziót a teljes felengedés utáni 30 percen belül el kell indítani.

NE használjon leukodepletáló szűrőt.

Beadás

- Ezt a gyógyszert minősített kezelőintézetben a rosszindulatú hematológiai betegségek kezelésében jártas és a Yescarta-val kezelt betegeknél a beadásra és a kezelésre kiképzett orvosnak kell beadnia.
- Gondoskodni kell arról, hogy az infúzió előtt és a gyógyulási időszak alatt betegenként legalább 1 tocilizumab adag és sürgősségi felszerelés álljon rendelkezésre. A kórház számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab adaghoz az előző adagtól számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, gondoskodni kell arról, hogy a tocilizumabot helyettesítő megfelelő alternatív kezelési mód álljon rendelkezésre a helyszínen a CRS kezelésére.
- A beteg személyazonosságát egyeztetni kell az infúziós zsákon található betegazonosítókkal.
- A Yescarta kizárólag autológ alkalmazásra szolgál.

- A Yescarta-t intravénás infúzió formájában, latexmentes intravénás szerelék alkalmazásával, leukocita-depletáló szűrő nélkül, 30 percen belül kell beadni gravitációs hatással vagy perisztaltikus pumpával.
- Finoman mozgassa a zsákot a Yescarta infúzió alatt, hogy megakadályozza a sejtek összecsomósodását. Az infúziós zsák teljes tartalmát infundálni kell.
- Steril nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol nátrium/ml) injekciós oldatot kell használni a szerelék infúzió előtti feltöltéséhez, majd azután öblítéshez is. Amikor a Yescarta teljes mennyiségét infundálták, az infúziós zsákot 10–30 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal kell öblíteni hátsó feltöltéssel, hogy a lehető legtöbb sejt legyen infundálva a betegbe.

Véletlen expozíció

Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésével kapcsolatos országos irányelveket kell követni. Azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek esetleg érintkezésbe kerültek a Yescarta-val, megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer ártalmatlanításával kapcsolatos óvintézkedések

Minden fel nem használt gyógyszert és minden anyagot, amely a Yescarta-val érintkezett (szilárd és folyékony hulladékot), az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó országos irányelvek szerint potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.