

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Yescarta (aktykabsagen cytoleucel) to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T transdukowane *ex vivo* przy użyciu wektora retrowirusowego prezentującego chimerowy receptor antygenowy (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) anty-CD19 zawierającego myszy jednołańcuchowy zmienny fragment (ang. *single chain variable fragment*, ScFv) anty-CD19 powiązany z domeną kostymulującą CD-28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek do infuzji produktu Yescarta przeznaczony dla określonego pacjenta zawiera aktykabsagen cytoleucel w stężeniu zależnym od serii autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie, aby prezentować chimerowy receptor antygenowy anty-CD19 (żywotne limfocyty CAR-T). Produkt zapakowany jest w jeden worek do infuzji zawierający dyspersję komórek do infuzji w docelowej dawce wynoszącej 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 na kg masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 limfocytów/kg) z maksymalną liczbą żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą 2×10^8 zawieszonych w roztworze kriokonserwującym.

Każdy worek do infuzji zawiera około 68 ml dyspersji do infuzji.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy worek z produktem Yescarta zawiera 300 mg sodu oraz 3,4 ml dimetylosulfotlenku (ang. *dimethylsulfoxide*, DMSO). Produkt Yescarta może zawierać resztkowe ilości gentamycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Klarowna do nieprzezroczystej dyspersja barwy od białej do czerwonej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL), który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest na nią oporny .

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie (ang. *relapsed or refractory, r/r*) DLBCL i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL*) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu r/r chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma, FL*) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej trzy linie leczenia systemowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Yescarta musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Yescarta. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome, CRS*) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki.

W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Dawkowanie

Yescarta to produkt przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg masy ciała) z maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej.

Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplecji.

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

- W zalecanych dniach, tj. 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta, należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 podawanej dożylnie.

Premedykacja

- Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500-1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta.
- Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.

Monitorowanie

- Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.
- Pacjenci muszą być poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) oraz wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV)

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem u pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, HBV lub HCV jest ograniczone.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Yescarta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Yescarta jest podawany drogą infuzji dożyłnej.

Produktu Yescarta nie wolno naświetlać. Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.

Przed podaniem należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z unikalnymi danymi pacjenta na worku do infuzji oraz kasecie z produktem Yescarta.

Podawanie

- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy muszą być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Produkt Yescarta przeznaczony jest wyłącznie do stosowania autologicznego; należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z identyfikatorami pacjenta na worku z produktem Yescarta.
- Po przepłukaniu zestawu do infuzji, należy podać w infuzji całą zawartość worka z produktem Yescarta w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowywania, podawania, przypadkowego narażenia oraz usuwania produktu Yescarta, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na gentamycynę (możliwe śladowe pozostałości).

Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy bezwzględnie przestrzegać wymogów identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. Aby zapewnić identyfikowalność nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy koniecznie przechowywać przez okres 30 lat po upływie terminu ważności produktu.

Stosowanie autologiczne

Produkt Yescarta jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i nie wolno go w żadnych okolicznościach podawać innym pacjentom. Przed infuzją tożsamość pacjenta musi być zgodna z danymi identyfikacyjnymi na worku infuzyjnym i kasecie z produktem Yescarta. Nie wolno podawać infuzji produktu Yescarta, jeśli informacja na etykiecie worka do infuzji i na kasecie dla danego pacjenta nie jest zgodna z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest produkt.

Monitorowanie po infuzji

Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i(lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.

Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych. Parametry życiowe i czynności narządów muszą być monitorowane w zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego.

Powody odroczenia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem Yescarta, podanie infuzji należy koniecznie wstrzymać, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących stanów:

- utrzymujące się ciężkie działania niepożądane (w szczególności działania dotyczące płuc, serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym związane z wcześniejszymi chemioterapiami,
- czynne, niekontrolowane zakażenie,
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD).

Badania serologiczne

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta, należy koniecznie wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV (patrz punkt 4.2).

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Yescarta nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia.

Choroba współistniejąca

Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN lub z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, płuc lub serca mogą być bardziej podatni na skutki działań niepożądanych opisanych poniżej i wymagają szczególnej uwagi.

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Brak doświadczenia związanego ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem OUN. W związku z tym nie określono stosunku ryzyka do korzyści leczenia produktem Yescarta dla tej populacji.

Zespół uwalniania cytokin

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS któregoś stopnia. W przypadku stosowania produktu Yescarta bardzo często stwierdzano ciężkie przypadki CRS, w tym reakcje zagrażające życiu i prowadzące do zgonu, a czas do ich wystąpienia wynosił od 1 do 12 dni w badaniu ZUMA-1 i ZUMA-7 oraz od 1 do 11 dni w badaniu ZUMA-5 (patrz punkt 4.8). O leczeniu CRS decyduje lekarz na podstawie występujących u pacjenta objawów klinicznych oraz zgodnie z algorytmem postępowania w CRS przedstawionym w tabeli 1. W leczeniu CRS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, związanego z podaniem produktu Yescarta, stosowano terapię opartą na inhibitorze receptora interleukiny 6 (IL-6), takim jak tocilizumab.

Ośrodek, w którym odbywa się infuzja produktu Yescarta, musi przystępując do niej dysponować co najmniej 1 dostępną do podania dawką tocilizumabu dla każdego pacjenta. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich, alternatywnych leków do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Pacjenci muszą być codziennie monitorowani w kwalifikowanej placówce klinicznej przez co najmniej 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS. Po upływie pierwszych 10 dni od infuzji o monitorowaniu pacjentów zdecyduje lekarz.

Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS. Opracowano algorytmy postępowania mające na celu łagodzenie niektórych objawów CRS występujących u pacjentów przyjmujących produkt Yescarta. Obejmują one stosowanie tocilizumabu lub tocilizumabu z kortykosteroidami w przypadkach CRS o nasileniu umiarkowanym, ciężkim lub zagrażającym życiu, jak przedstawiono w tabeli 1. Pacjentów, u których wystąpi CRS w stopniu 2. lub wyższym (np. niedociśnienie tętnicze, brak odpowiedzi po podaniu płynów lub niedotlenienie wymagające podania dodatkowego tlenu), należy koniecznie monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. U pacjentów z ciężkim CRS, należy rozważyć wykonanie echokardiogramu w celu oceny czynności serca. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS, należy rozważyć wdrożenie intensywnej terapii w ramach leczenia wspomagającego.

Produktu Yescarta nie wolno podawać pacjentom, u których występuje czynne zakażenie lub choroba zapalna, dopóki stany te nie ustąpią.

Wiadomo, że CRS jest związany z niewydolnością narządów docelowych (np. wątroby, nerek, serca i płuc). Ponadto w przebiegu CRS może dojść do nasilenia występujących zaburzeń tych narządów. U pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami kardiologicznymi, należy koniecznie stosować standardy opieki w stanach krytycznych oraz rozważyć takie środki jak echokardiografia.

W celu rozpoznania CRS należy wykluczyć inne przyczyny ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, w tym zakażenie. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest dokonanie oceny pod kątem zakażenia i zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów oraz leczenia podtrzymującego zgodnie z istniejącymi wskazaniami medycznymi.

W przypadku pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć możliwość wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespołu aktywacji makrofagów (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS).

Produkt Yescarta nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje w organizmie po podaniu tocilizumabu oraz kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor*, TNF) w leczeniu CRS związanego z zastosowaniem produktu Yescarta.

Tabela 1: Nasilenie zespołu uwalniania cytokin (CRS) i algorytmy postępowania

Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab	Kortykosteroidy
<p>Stopień 1 Objawy wymagają zastosowania tylko leczenia objawowego (np. gorączka, nudności, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie).</p>	<p>W razie braku poprawy po 24 godzinach postępować jak w stopniu 2.</p>	N/A
<p>Stopień 2 Objawy wymagają umiarkowanej interwencji, po której ustępują. Zapotrzebowanie na tlen wynoszące mniej niż 40% FiO₂ lub niedociśnienie tętnicze reagujące na podanie płynów lub małej dawki jednego leku wazopresyjnego, lub toksyczność narządowa 2. stopnia^b.</p>	<p>Podać tocilizumab^c w dawce 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać dawki 800 mg).</p> <p>W razie potrzeby podawać tocilizumab co 8 godzin, gdy brak odpowiedzi na dożylnie podanie płynów lub rośnie zapotrzebowanie na tlenoterapię.</p> <p>Nie podawać więcej niż 3 dawki w ciągu 24 godzin; maksymalna całkowita liczba dawek to 4 dawki, jeśli brak poprawy klinicznej dotyczącej objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS lub jeśli brak odpowiedzi na drugą lub kolejną dawkę tocilizumabu, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych sposobów leczenia CRS.</p>	<p>Leczenie jak w stopniu 3., gdy brak poprawy w ciągu 24 godzin od podania tocilizumabu.</p>
<p>Stopień 3 Objawy wymagają poważnej interwencji, po której ustępują. Zapotrzebowanie na tlen przekraczające lub równe 40% FiO₂ lub niedociśnienie tętnicze wymagające podania dużej dawki leku wazopresyjnego albo zastosowania wielu leków wazopresyjnych, lub toksyczność narządowa 3. stopnia, albo hipertransaminazemia 4. stopnia.</p>	<p>Leczenie jak w stopniu 2.</p>	<p>Podać metyloprednizolon dożylnie w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę lub równoważną dawkę deksametazonu (np. 10 mg dożylnie co 6 godzin). Kontynuować podawanie kortykosteroidów do momentu, gdy zdarzenie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. Gdy brak poprawy, zastosować leczenie jak w stopniu 4. (poniżej).</p>

Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab	Kortykosteroidy
Stopień 4 Objawy zagrażające życiu. Pacjent wymaga zastosowania respiratora lub ciągłej hemodializy żylna-żylna, lub toksyczność narządowa 4. stopnia (z wyjątkiem hipertransaminazemii).	Leczenie jak w stopniu 2.	Podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce dobowej 1000 mg przez 3 dni, gdy jest poprawa - stosować leczenie jak powyżej. Rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych, gdy brak poprawy lub pogorszenie stanu.

N/A = brak/nie dotyczy

(a) Lee et al 2014.

(b) Leczenie neurologicznych działań niepożądanych – patrz Tabela 2.

(c) Szczegółowe informacje można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego tocilizumabu.

Neurologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych produktem Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie neurologiczne działania niepożądane, znane również jako zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Pacjenci z zaburzeniami OUN w wywiadzie, takimi jak drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe, mogą być narażeni na większe ryzyko. Zgłaszano przypadki zakończonego zgonem i ciężkiego obrzęku mózgu u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neurologicznych działań niepożądanych (Tabela 2). Pacjenci muszą być monitorowani w kwalifikowanej placówce klinicznej co najmniej raz dziennie przez pierwsze 10 dni pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej/ICANS. Po tych pierwszych 10 dniach o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przynajmniej przez 4 tygodnie po infuzji i natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe toksyczności neurologicznej/ICANS. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego należy koniecznie monitorować parametry życiowe i wydolność narządów.

Pacjentów, u których wystąpi toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego/ICANS, należy koniecznie monitorować z wykorzystaniem ciągłej telementrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. W razie wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej musi zostać wdrożona intensywna terapia wspomagająca. Należy rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych niemających działania uspokajającego w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi dla działań niepożądanych 2. lub wyższego stopnia. Opracowano algorytmy postępowania mające na celu złagodzenie neurologicznych działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących produkt Yescarta. Obejmują one stosowanie tocilizumabu (w razie współistniejącego CRS) i (lub) kortykosteroidów w przypadku umiarkowanych, ciężkich lub zagrażających życiu neurologicznych działań niepożądanych, jak przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Nasilenie neurologicznych działań niepożądanych/ICANS i algorytmy postępowania

Ocena nasilenia	Współistniejący CRS	Bez współistniejącego CRS
Stopień 2	<p>Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla CRS stopnia 2.</p> <p>Gdy brak poprawy w ciągu 24 godzin po podaniu tocilizumabu: podać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje już innych kortykosteroidów.</p> <p>Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę.</p>	<p>Podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin.</p> <p>Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę.</p>
	Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj.	

Ocena nasilenia	Współistniejący CRS	Bez współistniejącego CRS
	lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	
Stopień 3	<p>Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla CRS stopnia 2.</p> <p>Dodatkowo z pierwszą dawką tocilizumabu podać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg powtarzając co 6 godzin. Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę.</p>	<p>Podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin.</p> <p>Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę.</p>
	Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	
Stopień 4	<p>Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla CRS stopnia 2.</p> <p>Wraz z pierwszą dawką tocilizumabu podać metyloprednizolon dożylnie w dobowej dawce 1 000 mg oraz kontynuować podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dobowej dawce 1 000 mg przez 2 kolejne dni; w przypadku poprawy stosować leczenie jak powyżej.</p> <p>Gdy brak poprawy, rozważyć podanie metyloprednizolonu 1 000 mg dożylnie 3 razy na dobę lub alternatywne leczenie.^a</p>	<p>Podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce dobowej 1 000 mg przez 3 dni, gdy poprawa - stosować leczenie jak powyżej.</p> <p>Gdy brak poprawy, rozważyć podanie metyloprednizolonu 1 000 mg dożylnie 3 razy na dobę lub alternatywne leczenie.^a</p>
	Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	

a. Alternatywne leczenie obejmuje (między innymi): anakinrę, siltuksymab, ruksolitynib, cyklofosfamid, immunoglobuliny podawane dożylnie (ang. intravenous immunoglobulin, IVIG) oraz globulinę anty-tymocytarną (ang. anti-thymocyte globulin, ATG).

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Podczas stosowania produktu Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.8). Pacjenci muszą być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed, w trakcie i po podaniu produktu Yescarta w infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

Po infuzji produktu Yescarta u pacjentów stwierdzano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8) i może ona występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest dokonanie oceny pod kątem zakażenia i zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów oraz leczenia objawowego zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

Reaktywacja HBV

U pacjentów leczonych lekami skierowanymi przeciwko limfocytom B może dojść do reaktywacji HBV, w niektórych przypadkach prowadzącej do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta trzeba przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku HBV, HCV i HIV.

Przedłużająca się cytopenia

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu Yescarta u pacjentów przez kilka tygodni może występować cytopenia. Odnotowano bardzo częste występowanie przedłużającej się cytopenii stopnia 3. lub wyższego, w tym małopłytkowość, neutropenię i niedokrwistość, po infuzji produktu Yescarta. Należy monitorować wyniki badań morfologii krwi po leczeniu produktem Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Yescarta może wystąpić aplazja limfocytów B, prowadząca do hipogammaglobulinemii. Hipogammaglobulinemii obserwowano bardzo często u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Yescarta oraz stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą.

Reakcje nadwrażliwości

Po infuzji produktu Yescarta mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, mogą być spowodowane obecnością DMSO lub resztkowej gentamycyny w produkcie Yescarta.

Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Yescarta mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjenci muszą być monitorowani przez całe życie pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W razie pojawienia się wtórnego nowotworu złośliwego należy koniecznie skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

Rzadko obserwowano występowanie TLS, który może mieć ciężką postać. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia TLS, pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą łączną masą guza, powinni otrzymywać allopurynol lub inne leczenie profilaktyczne, przed infuzją produktu Yescarta. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS, a objawy należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Choroba bez ekspresji CD19

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie celowane przeciwko CD19, jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu Yescarta, jeśli u pacjenta nastąpił nawrót choroby bez ekspresji CD19 po uprzedniej terapii anti-CD19.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów bez ekspresji CD19 leczonych produktem Yescarta; możliwe, że pacjenci bez ekspresji CD19 mogą odnieść mniejsze korzyści w porównaniu z pacjentami z ekspresją CD19. Pacjenci, u których badanie metodą immunohistochemiczną nie wykazało ekspresji CD19, mogą nadal wykazywać ekspresję CD19 i wykazywali korzyści z leczenia produktem Yescarta. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z leczeniem pacjentów bez ekspresji CD19 produktem Yescarta.

Monitorowanie długoterminowe

Oczekuje się, że pacjenci zostaną wpisani do rejestru pacjentów, na podstawie którego prowadzona będzie obserwacja w celu lepszego poznania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Yescarta.

Substancje pomocnicze (sód)

Ten produkt leczniczy zawiera 300 mg sodu na worek infuzyjny, co odpowiada 15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Yescarta.

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa podawania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie i po leczeniu produktem Yescarta. Jako środek ostrożności, podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy nie jest zalecane przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem Yescarta oraz do momentu zregenerowania się układu odpornościowego po leczeniu produktem Yescarta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Yescarta.

Informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego dla tej chemioterapii.

Brak wystarczających danych dotyczących ekspozycji, aby przekazać zalecenia dotyczące czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu produktem Yescarta.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Yescarta u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań produktu Yescarta na zwierzętach w zakresie toksyczności reprodukcyjnej ani rozwojowej, aby można było ocenić, czy może mieć szkodliwe działanie na płód w przypadku stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy produkt Yescarta może przenikać do płodu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, jeśli transdukowane komórki przedostaną się przez łożysko, mogą mieć toksyczny wpływ na płód, w tym powodować niedobór limfocytów B. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Yescarta u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy koniecznie poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę po leczeniu produktem Yescarta, pacjentka musi się skonsultować z lekarzem prowadzącym.

Należy koniecznie rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin oraz liczby limfocytów B u noworodków matek leczonych produktem Yescarta.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Yescarta przenika do mleka ludzkiego lub przedostaje się do organizmu dziecka karmionego piersią. Należy koniecznie poinformować kobiety karmiące piersią o ryzyku, na które może być narażone dziecko karmione piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu Yescarta na płodność. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Yescarta ma znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wywołania zdarzeń neurologicznych, w tym zmian stanu psychicznego lub napadów padaczkowych, pacjenci muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie

ciężkich i potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 8 tygodni od infuzji lub do momentu ustąpienia neurologicznych działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie pochodzą od ogółem 397 dorosłych pacjentów leczonych produktem Yescarta w trzech głównych wieloośrodkowych badaniach klinicznych (ZUMA-1, ZUMA-5 oraz ZUMA-7) oraz ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane to zdarzenia niepożądane pochodzące z głównych badań klinicznych oraz ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, które w ocenie medycznej można w sposób uzasadniony uznać za związane ze stosowaniem akryksabtagenu cytolocelu.

Nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL, PMBCL oraz DLBCL powstały w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania ZUMA-1 odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy I/II, w którym 108 pacjentów otrzymywało limfocyty CAR-T w zalecanej dawce w zależności od masy ciała. Opisane dane pochodzą z analizy 54-miesięcznego okresu obserwacji, gdzie mediana rzeczywistego okresu obserwacji wyniosła 23,5 miesiąca (zakres od 0,3 do 68,2 miesiąca).

Do najbardziej poważnych i najczęstszych działań niepożądanych należały CRS (93%), encefalopatia (60%) oraz zakażenia (40%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 51% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 5\%$) należały: encefalopatia (22%), zakażenia nieswoistymi patogenami (15%), zakażenia bakteryjne (6%), zakażenia wirusowe (6%), gorączka neutropeniczna (5%) i gorączka (5%).

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$) niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały encefalopatię (31%), zakażenia nieswoistymi patogenami (19%), CRS (11%), zakażenie bakteryjne (9%), stan majaczeniowy (6%), nadciśnienie tętnicze (6%), hipotensję (6%), zwiększenie aktywności transaminaz (6%) i zakażenie wirusowe (6%). Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: limfopenię (99%), leukopenię (96%), neutropenię (94%), niedokrwistość (65%) oraz małopłytkowość (56%).

DLBCL i HGBL, który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii chemoimmunoterapii lub jest na nią oporny

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania ZUMA-7 odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy III, w którym 170 pacjentów otrzymało limfocyty CAR-T w zalecanej dawce w zależności od masy ciała. Opisane dane pochodzą z analizy, gdzie mediana rzeczywistego okresu obserwacji wyniosła 23,2 miesiąca (zakres od 1,5 do 41,3 miesiąca).

Do najpoważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: CRS (92%), encefalopatia (49%) oraz zakażenia (45%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 54% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 5\%$) należały: CRS (17%), encefalopatia (16%), zakażenia nieswoistymi patogenami (8%), gorączka (6%) oraz zakażenie wirusowe (5%).

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$) niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: encefalopatię (19%), zakażenia nieswoistymi patogenami (8%), CRS (6%) oraz zakażenie bakteryjne (5%). Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: limfopenię (99%), leukopenię (95%), neutropenię (94%), niedokrwistość (41%) oraz małopłytkowość (26%).

Chłoniak grudkowy po co najmniej trzech liniach leczenia systemowego

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania ZUMA-5 odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy II, w którym 119 pacjentów z nawrotowym/opornym FL otrzymało limfocyty CAR-T w zalecanej dawce zależnej od masy ciała. Opisane dane pochodzą z analizy 24-miesięcznego okresu obserwacji, gdzie mediana rzeczywistego okresu obserwacji wyniosła 25,9 miesiąca (zakres od 0,3 do 44,3 miesiąca).

Do najpoważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały CRS (77%), zakażenia (59%) oraz encefalopatia (47%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 5\%$) należały: encefalopatia (16%), zakażenia nieswoistymi patogenami (12%), CRS (12%) oraz zakażenie bakteryjne (5%).

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$) niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały encefalopatię (14%), zakażenia nieswoistymi patogenami (11%), CRS (6%) oraz zakażenie bakteryjne (5%). Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: limfopenię (99%), leukopenię (94%), neutropenię (92%), małopłytkowość (34%) oraz niedokrwistość (33%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zaobserwowano u pacjentów narażonych na działanie produktu Yescarta w badaniach klinicznych ZUMA-1 (n=108), ZUMA-5 (n=119) oraz ZUMA-7 (n=170), a także w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania te są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Yescarta*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze		
	Bardzo często	Zakażenia nieswoistymi patogenami Zakażenie wirusowe Zakażenie bakteryjne
	Często	Zakażenie grzybicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Bardzo często	Gorączka neutropeniczna [#] Neutropenia [#] Limfopenia [#] Leukopenia [#] Niedokrwistość [#] Małopłytkowość [#]
	Często	Koagulopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin Zmniejszenie stężenia immunoglobulin ^b
	Często	Nadwrażliwość
	Niezbyt często	Limfohistiocytoza hemofagocytarna ^{**}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Bardzo często	Hiponatremia [#] Hipofosfatemia [#] Hiperurykemia ^{****} Hiperglikemia [#]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
		Zmniejszone łaknienie ^c
	Często	Hipokaliemia [#] Hipokalcemia [#] Hipoalbuminemia [#] Odwodnienie ^d Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
	Bardzo często	Majaczenia ^c Bezsensowność
	Często	Lęk Zaburzenia afektywne ^f
Zaburzenia układu nerwowego		
	Bardzo często	Encefalopatia ^g Drżenie ^h Ból głowy ⁱ Zawroty głowy ^j
	Często	Ataksja ^k Drgawki, w tym stan padaczkowy Hemipareza Paraliż twarzy ^l Neuropatia obwodowa ^m Mioklonie
	Niezbyt często	Porażenie czterokończynowe Obrzęk rdzenia kręgowego Zapalenie rdzenia kręgowego Dyskalkulia
Zaburzenia serca		
	Bardzo często	Tachykardia ⁿ Arytmia ^o
	Często	Zatrzymanie akcji serca Niewydolność serca ^p
Zaburzenia naczyniowe		
	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze ^q Nadciśnienie tętnicze
	Często	Zakrzepica ^r
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Bardzo często	Kaszel ^s
	Często	Niewydolność oddechowa ^t Hipoksja ^u Wysięk opłucnowy Odma opłucnowa Duszność ^v Zapalenie błony śluzowej nosa ^w
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Bardzo często	Wymioty Biegunka ^x Zaparcia Ból brzucha ^y Nudności
	Często	Dysfagia ^{****} Suchość w jamie ustnej ^z
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
	Bardzo często	Zwiększona aktywność transaminaz ^{aa}
	Często	Hiperbilirubinemia ^{bb}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Bardzo często	Wysypka ^{cc}
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		
	Bardzo często	Zaburzenia ruchowe ^{dd}

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
		Ból mięśniowo-szkieletowy ^{ee}
	Niezbyt często	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Często	Zaburzenia czynności nerek ^{ff}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Bardzo często	Gorączka ^{gg} Obrzęk ^{hh} Zmęczenie ⁱⁱ Dreszcze
	Często	Ból
	Niezbyt często	Niewydolność wielonarządowa
Zaburzenia oka		
	Często	Zaburzenia widzenia ^{jj}

* Działania niepożądane leku zidentyfikowano na podstawie zbiorczej analizy danych pochodzących od 397 dorosłych pacjentów leczonych produktem Yescarta w badaniach ZUMA-1, ZUMA-5 i ZUMA-7 oraz na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

** Limfocytozę hemofagocytarną zgłaszano w ramach CRS.

*** Hiperurykemię zidentyfikowano na podstawie zbiorczej analizy danych pochodzących od 227 dorosłych pacjentów leczonych produktem Yescarta w badaniach ZUMA-1 i ZUMA-5.

**** Dysfagię zgłaszano w ramach toksycznego działania na układ nerwowy i encefalopatii.

Częstość występowania na podstawie parametru laboratoryjnego w stopniu 3. lub wyższym.

- a. Koagulopatia obejmuje: koagulopatię, zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie stężenia fibrynogenu we krwi, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, hipofibrynogemię, zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, zmniejszenie stężenia protrombiny, wydłużony czas protrombinowy
- b. Zmniejszone stężenie immunoglobulin obejmuje: zmniejszone stężenie immunoglobulin G we krwi, hipogammaglobulinemię
- c. Zmniejszone łąknienie obejmuje: zmniejszone łąknienie, hipofagię
- d. Odwodnienie obejmuje: odwodnienie, hipowolemię
- e. Majaczenia obejmują: majaczenia, pobudzenie, urojenia, dezorientację, omamy, niepokój psychoruchowy
- f. Zaburzenia afektywne obejmują: zachowanie impulsywne, zmianę nastroju, depresję, atak paniki
- g. Encefalopatia obejmuje: encefalopatię, agrafię, zmieniony stan świadomości, niepamięć, afazję, afonię, apraksję, zaburzenia poznawcze, stan splątania, zmniejszony poziom świadomości, zaburzenia uwagi, dyzartrię, dysgrafię, dyskinezę, dyspraksję, hypersomnię, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, ospałość, leukoencefalopatię, utratę świadomości, upośledzenie pamięci, upośledzenie psychiczne, zmiany statusu psychicznego, encefalopatię metaboliczną, neurotoksyczność, spowolnienie mowy, senność, zaburzenia mowy, stupor, encefalopatię toksyczną
- h. Drżenie obejmuje: drżenie, potrząsanie głową
- i. Ból głowy obejmuje: ból głowy, dyskomfort w okolicy głowy, napięciowy ból głowy
- j. Zawroty głowy obejmują: zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy, stan przedomdleniowy, omdlenie, zawroty głowy
- k. Ataksja obejmuje: ataksję, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodzenia
- l. Paraliż twarzy obejmuje: paraliż twarzy, niedowład twarzy
- m. Neuropatia obwodowa obejmuje: neuropatię obwodową, alodynię, radikulopatię szyjną, przeczulicę, niedoczulicę, radikulopatię lędźwiową, parestezję, neuropatię obwodową czuciową, porażenie nerwu strzałkowego
- n. Tachykardia obejmuje: tachykardię, zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej, tachykardię zatokową
- o. Arytmia obejmuje: arytmie, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, bradykardię, blok prawej odnogi pęczka Hisa, wydłużony odstępek QT w EKG, dodatkowe skurcze, zwiększone tętno, nieregularne tętno, bradykardię zatokową, dodatkowe pobudzenia nadkomorowe, częstoskurcz nadkomorowy, arytmie komorową, dodatkowe pobudzenia komorowe, tachykardię komorową
- p. Niewydolność serca obejmuje: niewydolność serca, ostrą niewydolność lewokomorową, zmniejszoną frakcję wyrzutową, kardiomiopatię takotsubo
- q. Niedociśnienie tętnicze obejmuje: niedociśnienie tętnicze, zespół przesiąkania włóscinek, niedociśnienie rozkurczowe, hipoperfuzję, niedociśnienie ortostatyczne
- r. Zakrzepica obejmuje: zakrzepicę, zakrzepicę żył podobojczykowych, zakrzepicę żył ramienno-głowych, zakrzepicę żył głębokich, okluzję wyrobu, zator, zakrzepicę żył szyjnych, zator obwodowy, niedokrwienie obwodowe, zator płucny, zakrzepicę żyły śledzionowej, zakrzepicę w wyrobie
- s. Kaszel obejmuje: kaszel, mokry kaszel, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
- t. Niewydolność oddechowa obejmuje: niewydolność oddechową, ostrą niewydolność oddechową
- u. Hipoksja obejmuje: hipoksję, zmniejszoną saturację tlenu
- v. Dusznosc obejmuje: dusznosc, dusznosc wysilkową
- w. Zapalenie błony śluzowej nosa obejmuje: alergiczny nieżyt nosa, wysięk z nosa
- x. Biegunka obejmuje: biegunkę, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit
- y. Ból brzucha obejmuje: ból brzucha, dyskomfort w okolicy brzucha, ból w dolnej części brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość brzucha, niestrawność, dyskomfort w nadbrzuszu

- z. Suchość w jamie ustnej obejmuje: suchość w jamie ustnej, suche wargi
- aa. Zwiększona aktywność transaminaz obejmuje: zwiększoną aktywność transaminaz, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, hipertransaminazemię
- bb. Hiperbilirubinemia obejmuje: hiperbilirubinemię, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
- cc. Wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę w miejscu podania, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, rumień, świąd, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, pokrzywkę
- dd. Zaburzenia ruchowe obejmują: zaburzenia ruchowe, mimowolne skurcze mięśni, sztywność mięśni, skurcze mięśni, spastyczność mięśni, nadwyrężenie mięśni, ucisk mięśni, drganie mięśni, osłabienie mięśni
- ee. Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje: ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból kości, ból w boku, ból w okolicy pachwin, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, mialgię, ból szyi, chorobę zwyrodnieniową stawów, ból w kończynie
- ff. Zaburzenia czynności nerek obejmują: ostre uszkodzenie nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, niewydolność nerek
- gg. Gorączka obejmuje: hipertermię, gorączkę
- hh. Obrzęk obejmuje: obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe, obrzmienie
- ii. Zmęczenie obejmuje: zmęczenie, astenię, zmniejszoną aktywność, złe samopoczucie
- jj. Zaburzenia widzenia obejmują: nieostre widzenie, niedowidzenie połowicze, niewyraźne widzenie, zmniejszoną ostrość wzroku

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W badaniach ZUMA-1 oraz ZUMA-7 CRS wystąpił u 92% pacjentów. U ośmiu procent (8%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki, zagrażający życiu oraz prowadzący do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 3 dni (zakres od 1 do 12 dni), a mediana czasu trwania 7 dni (zakres od 2 do 58 dni). U dziewięćdziesięciu dziewięciu procent pacjentów (99%) doszło do ustąpienia CRS. Nie zgłoszono żadnego przypadku CRS u pacjentów otrzymujących standardową terapię (ang. *standard of care therapy*, SOCT) w badaniu ZUMA-7.

W badaniu ZUMA-5 CRS wystąpił u 77% pacjentów. U sześciu procent (6%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki, zagrażający życiu oraz prowadzący do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 4 dni (zakres od 1 do 11 dni), a mediana czasu trwania 6 dni (zakres od 1 do 27 dni). U dziewięćdziesięciu dziewięciu procent pacjentów (99%) doszło do ustąpienia CRS.

Najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 20\%$) związane z CRS obejmowały: gorączkę (89%), niedociśnienie tętnicze (50%), tachykardię (47%), dreszcze (30%) oraz niedotlenienie (24%). Ciężkie działania niepożądane, które mogą być związane z CRS, obejmowały: gorączkę (12%), niedociśnienie tętnicze (5%), hipoksję (3%), arytmie (3%), niewydolność serca (2%), zmęczenie (2%), ból głowy (2%), tachykardię (2%), zatrzymanie akcji serca (1%), duszność (1%) oraz przyspieszone oddychanie (1%). Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

Neurologiczne działania niepożądane

W badaniach ZUMA-1 oraz ZUMA-7 neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 63% pacjentów. U dwudziestu pięciu procent (25%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Toksyczne działania neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni od infuzji u 75% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 6 dni (zakres od 1 do 133 dni). Mediana czasu trwania wynosiła 10 dni, przy czym objawy ustąpiły w ciągu 3 tygodni po infuzji u 66% pacjentów.

W badaniu ZUMA-5 neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 57% pacjentów. U szesnastu procent (16%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Toksyczne działania neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni od infuzji u 65% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 7 dni (zakres od 1 do 177 dni). Mediana czasu trwania wynosiła 14 dni, przy czym objawy ustąpiły w ciągu 3 tygodni po infuzji u 60% pacjentów.

Najczęstszymi ($\geq 5\%$) neurologicznymi działaniami niepożądanymi były: encefalopatia (51%), drżenie (28%) oraz majaczenia (14%). Ciężkie neurologiczne działania niepożądane obejmowały:

encefalopatię (18%), drżenie (2%), majaczenia (2%), niedowład połowiczy (1%) oraz drgawki (1%). W badaniu ZUMA-7 encefalopatię i drżenie zgłoszono odpowiednio u 49% i 25% pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z odpowiednio 8% i 1% pacjentów otrzymujących SOCT.

Inne neurologiczne działania niepożądane były zgłaszane rzadziej w badaniach klinicznych i obejmowały dysfagię (3%), zapalenie rdzenia kręgowego (0,2%) i porażenie czterokończynowe (0,2%).

Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

Gorączka neutropeniczna i zakażenia

Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 10% pacjentów po infuzji produktu Yescarta. Zakażenia wystąpiły u 48% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego (ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu) wystąpiły u 19% pacjentów. Zakażenia nieswoistymi patogenami oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 12%, 6% i 5% pacjentów. Najczęstszym miejscem zakażenia nieswoistymi patogenami były drogi oddechowe. W badaniu ZUMA-7 gorączkę neutropeniczną i zakażenie wirusowe zgłoszono u, odpowiednio, 2% i 16% pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z, odpowiednio, 27% i 5% pacjentów otrzymujących SOCT. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia - patrz punkt 4.4.

Przedłużająca się cytopenia

Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 68%, 31% i 23% pacjentów. Przedłużająca się (utrzymująca się w dniu 30. lub pojawiająca się w dniu 30. lub później) neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u, odpowiednio, 26%, 12% i 6% pacjentów. W badaniu ZUMA-1, w momencie przeprowadzania analizy po 24 miesiącach, utrzymująca się neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego po dniu 93. wystąpiła u, odpowiednio, 11%, 7% i 3% pacjentów. W badaniu ZUMA-7 neutropenię i trombocytopenię stopnia 3. lub wyższego zgłoszono u, odpowiednio, 94% i 26% pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z, odpowiednio, 51% i 63% pacjentów otrzymujących SOCT. Wskazówki dotyczące leczenia - patrz punkt 4.4.

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemię zgłoszono u 15% pacjentów leczonych produktem Yescarta. Łącznie 36 (33%) ze 108 pacjentów w badaniu ZUMA-1 otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami do czasu przeprowadzania analizy po 54 miesiącach, 28 (16%) z 170 pacjentów w badaniu ZUMA-7 otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami do czasu przeprowadzenia analizy po okresie 23,2 miesiąca, a 33 (28%) ze 119 pacjentów w badaniu ZUMA-5 otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami w momencie przeprowadzania analizy po 24 miesiącach. W badaniu ZUMA-7 zmniejszenie stężenia immunoglobulin zgłoszono u 11% pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z 1% pacjentów otrzymujących SOCT. Wskazówki dotyczące leczenia - patrz punkt 4.4.

Immunogenność

Immunogenność produktu Yescarta oceniano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) wykrywającego przeciwciała wiążące FMC63, z których wywodzą się przeciwciała anty-CD19 CAR. U jedenastu z 278 pacjentów (4%) przed leczeniem produktem Yescarta badanie przeciwciał anty-FMC63 dało wynik dodatni w badaniach ZUMA-1 oraz ZUMA-7, a u 1 pacjenta (1%) w badaniu ZUMA-7, który miał ujemny wynik badania przed leczeniem, wynik badania po leczeniu był dodatni w przesiewowym teście ELISA. Wyniki potwierdzających testów komórkowych, wykorzystujących prawidłowo złożoną oraz ulegającą ekspresji część pozakomórkową CAR (ScFv, region zawiasowy oraz łącznik), wykazały, że wszyscy pacjenci leczeni produktem Yescarta, którzy mieli dodatni wynik w przesiewowym teście ELISA, nie mieli przeciwciał we wszystkich badanych punktach czasowych. Nie ma dowodów wskazujących, że u tych pacjentów zmieniona została kinetyka początkowej ekspansji i utrzymywanie się produktu Yescarta ani bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność produktu Yescarta. W badaniu ZUMA-5, u 13 ze 116 pacjentów (11%) przed leczeniem produktem

Yescarta badanie przeciwciał z użyciem testu ELISA dało wynik dodatni, a 2 pacjentów z wynikiem ujemnym przed rozpoczęciem leczenia miało wynik dodatni po zakończeniu leczenia. Wyniki potwierdzających testów komórkowych wykazały, że wszyscy pacjenci leczeni produktem Yescarta, mający dodatni wynik testu ELISA, mieli wynik ujemny w zakresie przeciwciał przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Yescarta u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone. Na ogół bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność były podobne jak w przypadku pacjentów w wieku ≥ 65 lat i < 65 lat leczonych produktem Yescarta. Wyniki były zgodne z wynikami uzyskanymi w grupach pacjentów z oceną w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 i 1 oraz według płci.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Do działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zalicza się stan padaczkowy (0,3%), obrzęk rdzenia kręgowego oraz ICANS.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących objawów przedawkowania produktu Yescarta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX70

Mechanizm działania

Yescarta, produkt stosowany w immunoterapii, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek prezentujących CD19.

Działanie farmakodynamiczne

Odpowiedź farmakodynamiczną oceniano po infuzji produktu Yescarta, mierząc przejściowy wzrost stężenia cytokin, chemokin i innych cząsteczek we krwi w odstępach 4-tygodniowych. Analizowano stężenie cytokin i chemokin, takich jak IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ i IL2R α . Maksymalny wzrost stężeń był obserwowany w okresie pierwszych 14 dni po infuzji, a stężenia z reguły powracały do wartości wyjściowych w ciągu 28 dni.

Analizy przeprowadzone w celu ustalenia związków między stężeniami cytokin a występowaniem CRS lub zdarzeń neurologicznych wykazały, że z występowaniem zdarzeń neurologicznych oraz CRS stopnia 3. lub wyższego były związane większe stężenia po infuzji (maksymalne i AUC po 1 miesiącu) wielu markerów immunomodulujących oraz stanu zapalnego w badaniach ZUMA-1, ZUMA-7 oraz ZUMA-5.

Ze względu na docelowe, niezwiązane bezpośrednio z nowotworem działanie produktu Yescarta, należy spodziewać się okresu aplazji limfocytów B po leczeniu. W grupie 73 pacjentów w badaniu ZUMA-1, od których uzyskano na początku badania kwalifikujące się do oceny próbki, u 40% wykryto limfocyty B; aplazję limfocytów B obserwowaną u większości pacjentów na początku badania przypisano stosowanym uprzednio terapiom. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrytymi limfocytami B: u 20% wykryto limfocyty B w miesiącu 3., a u 22% - w miesiącu 6. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B zaobserwowano po raz pierwszy w miesiącu 9., gdy u 56% pacjentów wykryto limfocyty B. Ta tendencja do odtwarzania limfocytów B utrzymywała się w czasie: u 64% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 18., a u 77% - w miesiącu 24. W grupie 141 pacjentów w badaniu ZUMA-7, od których uzyskano na początku badania kwalifikujące się do oceny próbki, u 57% pacjentów wykryto limfocyty B. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrywalnymi limfocytami B: u 38% wykryto limfocyty B w miesiącu 3., a u 41% - w miesiącu 6. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B było widoczne w miesiącu 9., gdy u 58% pacjentów wykryto limfocyty B. Ta tendencja do odtwarzania limfocytów B utrzymywała się w czasie: u 64% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 18., a u 84% - w miesiącu 24. W grupie 113 pacjentów z FL, od których pobrano na początku badania ZUMA-5 kwalifikujące się do oceny próbki, u 75% pacjentów wykryto limfocyty B. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrytymi limfocytami B: u 40% wykryto limfocyty B w miesiącu 3. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B zaobserwowano z upływem czasu: u 61% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 24. Obserwacja pacjentów po wystąpieniu progresji nie była wymagana, w związku z tym większość kwalifikujących się do oceny próbek stanowiły próbki od pacjentów odpowiadających na leczenie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL, PMBCL i DLBCL powstałe w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (ZUMA-1)

Ogółem 108 pacjentów otrzymało leczenie produktem Yescarta w otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2 prowadzonym na jednej grupie pacjentów z r/r agresywnym NHL z limfocytów B. Skuteczność ustalano na podstawie badania fazy 2 obejmującego 101 pacjentów, w tym pacjentów z potwierdzonym histologicznie DLBCL (N=77), PMBCL (N=8) lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (N=16) wg klasyfikacji WHO z 2008 r. Grupa pacjentów z DLBCL w badaniu ZUMA-1 obejmowała pacjentów z nieokreślonym DLBCL, innymi podtypami DLBCL oraz HGBL wg klasyfikacji WHO z 2016 r. U czterdziestu siedmiu pacjentów oceniono obecność rearanżacji MYC, BCL-2 i BCL-6. U trzydziestu pacjentów stwierdzono DLBCL z podwójną ekspresją (nadekspresję zarówno MYC, jak i białka BCL-2), u 5 pacjentów stwierdzono HGBL z rearanżacją genów MYC oraz BCL2 lub BCL6 (podwójna lub potrójna translokacja), a u 2 pacjentów stwierdzono nieokreślonego HGBL. U sześćdziesięciu sześciu pacjentów przeprowadzono klasyfikację pochodzenia komórek (podtyp wywodzący się z komórek zarodkowych [GCB] lub podtyp wywodzący się z aktywowanych limfocytów B [ABC]). Spośród nich, u 49 pacjentów wystąpił podtyp GCB, a u 17 – podtyp ABC.

Wybrani pacjenci mieli ≥ 18 lat i występowała u nich choroba oporna na leczenie, określana jako choroba postępująca (ang. *progressive disease*, PD) lub stabilna (ang. *stable disease*, SD), na podstawie najlepszej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT). Pacjenci oporni na chemioterapię lub tacy, u których nastąpiła wznowa choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, z reguły nie kwalifikowali się do przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych. Zakwalifikowano tych pacjentów, u których wcześniej zastosowano przynajmniej leczenie przeciwciałem anti-CD20 i schemat leczenia zawierający antracykliny. Wyłączono pacjentów chorujących na chłoniaka OUN, z przeszczepieniem allogenicznych komórek

macierzystych (SCT) w wywiadzie, lub u których wcześniej zastosowano leczenie anti-CD19 CAR lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T. Pacjenci z zaburzeniami OUN (jak np. drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe) w wywiadzie, frakcją wyrzutową serca wynoszącą poniżej 50%, saturacją tlenem przy oddychaniu powietrzem w pomieszczeniu wynoszącą poniżej 92% lub z chorobą autoimmunologiczną wymagającą stosowania układowego leczenia immunosupresyjnego nie kwalifikowali się do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 63,1 miesiąca (nadal trwa). Podsumowanie danych demograficznych pacjentów przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie danych demograficznych dla badania fazy 2. ZUMA-1 (analiza obejmująca okres 12 miesięcy)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
<i>Wiek (lata)</i>		
Mediana (min., maks.)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Płeć męska	69%	67%
<i>Rasa</i>		
Biała	85%	86%
Azjatycka	4%	3%
Czarna	4%	4%
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Średnia liczba uprzednich terapii (min., maks.)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacjenci z chorobą oporną na ≥2 uprzednie linie leczenia	77%	76%
Pacjenci, u których nastąpiła wznowa choroby w ciągu 1 roku od ASCT	20%	21%
Pacjenci z Międzynarodowym Indeks Prognostycznym o wartości 3/4	46%	46%
Pacjenci z chorobą III/IV stopnia zaawansowania	85%	85%

Produkt Yescarta był podawany w jednorazowej infuzji w dawce docelowej wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR-T anti-CD19/kg po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m^2 cyklofosfamidu podawanego dożylnie i 30 mg/m^2 fludarabiny podawanej dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem produktu Yescarta. Zastosowanie chemioterapii pomostowej pomiędzy leukaferzą a chemioterapią limfodeplecyjną było niedozwolone. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w celu obserwacji przez co najmniej 7 dni po infuzji produktu Yescarta.

Wśród 111 pacjentów, których poddano leukaferzie, 101 pacjentów otrzymało produkt Yescarta. Dziewięciu pacjentów nie otrzymało leczenia, głównie z powodu postępującej choroby lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po włączeniu do badania i przed dostarczeniem komórek. Jeden z 111 pacjentów nie otrzymał produktu z powodu błędu produkcyjnego. Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferzy do dostarczenia produktu wynosiła 17 dni (zakres od 14 do 51 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferzy do podania infuzji wynosiła 24 dni (zakres od 16 do 73 dni). Mediana dawki wynosiła $2,0 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anti-CD19/kg. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych leukaferzie, a populację mITT – jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt Yescarta.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*, ORR). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych. ORR wstępnie ustalony u pierwszych 92 leczonych pacjentów okazał się znacznie większy niż założony z odsetek wynoszący 20% ($P < 0,0001$).

Według analizy pierwszorzędowej, na podstawie populacji mITT (minimalny okres obserwacji - 6 miesięcy), ORR wyniósł 72%, a odsetek całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response*, CR) wynosił 51%, co ustaliła niezależna komisja rewizyjna. W analizie 12-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 5) ORR wynosił 72%, a odsetek CR - 51%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres od 0,8 do 6,3 miesięcy). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy uzyskali CR niż u pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie była odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR). Z 52 pacjentów, u których wystąpiła CR, u 7 pacjentów miało SD, a u 9 pacjentów występowała PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet po 6,5 miesiącu. Wyniki ORR dla PMBCL i DLBCL wynikłego z transformacji chłoniaka grudkowego wyniosły w obu przypadkach 88%. Odsetek CR wyniósł, odpowiednio, 75% i 56%. Z 111 pacjentów w populacji ITT, ORR wyniósł 66%, a CR – 47%. Inne wyniki były spójne z wynikami w populacji mITT.

W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji opartej na populacji mITT (wyniki uzyskane od niezależnej komisji rewizyjnej) wskaźniki ORR i CR wynosiły, odpowiednio, 74% i 54%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: od 0,8 do 12,2 miesiąca). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy osiągnęli CR, w porównaniu do pacjentów, których najlepszą odpowiedzią na leczenie była PR (Tabela 5). Spośród 55 pacjentów, u których wystąpiła CR, u 7 pacjentów wystąpiła SD, a u 10 pacjentów wystąpiła PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet po 12 miesiącach od infuzji produktu Yescarta. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany OS (Tabela 5). W analizie 36-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 39,1 miesiąca) mediana OS wyniosła 25,8 miesiąca u 47 pacjentów (47%*) wciąż pozostających przy życiu. W analizie 48-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 51,1 miesiąca), mediana OS wyniosła 25,8 miesiąca u 43 pacjentów (44%*) wciąż pozostających przy życiu. W analizie 60-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 63,1 miesiąca) mediana całkowitego przeżycia wyniosła 25,8 miesiąca u 42 pacjentów (43%*) wciąż pozostających przy życiu.

*Wartości szacunkowe wg Kaplana-Meiera dla 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego wskaźnika OS wyniosły, odpowiednio, 47%, 44% oraz 43%.

7 pacjentów otrzymało leczenie w fazie 1. badania ZUMA-1. U pięciu pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie, w tym u 4 CR. W analizie 12-miesięcznego okresu obserwacji, u 3 pacjentów CR utrzymała się po 24 miesiącach po infuzji produktu Yescarta. W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji, u tych 3 pacjentów utrzymywała się CR od 30 do 35 miesięcy po infuzji produktu Yescarta.

Tabela 5: Podsumowanie wyników skuteczności uzyskanych w fazie 2. badania ZUMA-1

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Czas trwania odpowiedzi ^a , mediana (zakres) w miesiącach	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Czas trwania odpowiedzi ^a , CR, mediana (zakres) w miesiącach	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Całkowite przeżycie (OS), mediana (miesiące) [95% CI]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
OS po 6 miesiącach (%) [95% CI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
OS po 9 miesiącach (%) [95% CI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach
OS po 12 miesiącach (%) [95% CI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
OS po 24 miesiącach (%) [95% CI]	Nie dotyczy	47,7 (38,2, 56,7)	Nie dotyczy	50,5 (40,4, 59,7)

NE, niemierzalne; (nie osiągnięto)

a. Czas trwania odpowiedzi poddano ocenie w momencie SCT dla pacjentów, którzy otrzymali SCT w okresie występowania odpowiedzi na leczenie

Uwaga: Mediana obserwacji dla analizy 12-miesięcznej wyniosła 15,1 miesiąca. Mediana obserwacji dla analizy 24-miesięcznej wyniosła 27,1 miesiąca. Całkowite przeżycie oznacza czas całkowitego przeżycia od daty leukaferzy (ITT) lub infuzji produktu Yescarta (mITT) do zgonu z dowolnej przyczyny.

SCHOLAR-1

Przeprowadzono retrospektywną, z poziomu pacjentów, łączną analizę wyników leczenia opornego na leczenie agresywnego NHL (N=636) (Crump et al., 2017) w celu potwierdzenia wstępnie określonego odsetka odpowiedzi w grupie kontrolnej wynoszącego 20% oraz dostarczenia historycznego kontekstu dla interpretacji wyników badania ZUMA-1. Analizą objęto pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź (SD lub PD) na ostatnią otrzymaną linię leczenia, lub u których nastąpiła wznowa choroby w ciągu 12 miesięcy po ASCT. Oceniono odpowiedź i przeżycie po zastosowaniu standardowego leczenia. ORR wynosił 26% [95% CI (21, 31)], a odsetek CR wynosił 7% [95% CI (3, 15)] przy medianie OS wynoszącej 6,3 miesięcy.

DLBCL i HGBL, który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii chemoimmunoterapii lub jest na nią oporny (ZUMA-7)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Yescarta u dorosłych pacjentów z r/r chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *B-cell lymphoma*, LBCL) wykazano w randomizowanym, wielośrodkowym otwartym badaniu fazy III (ZUMA-7). U pacjentów włączonych do badania rozpoznano głównie podtypy DLBCL i HGBL wg klasyfikacji WHO z 2016 r., a wszyscy pacjenci otrzymali pierwszą linię chemioterapii zawierającą rytuksymab oraz antracyklinę. Ogółem 359 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej pojedynczą infuzję produktu Yescarta lub grupy otrzymującej SOCT [zdefiniowanej jako od 2 do 3 cykli standardowej chemoimmunoterapii (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd [ang. *rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide*, R-ICE]; rituksymab, deksametazon, wysoka dawka cytarabiny, cisplatyna [ang. *rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin*, R-DHAP] lub rituksymab, deksametazon, wysoka dawka cytarabiny, oksaliplatyna [ang. *rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, oxaliplatin*, R-DHAX]; rituksymab, etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna [ang. *rituximab, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin*, R-ESHAP] lub rituksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna [ang. *rituximab, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin*, R-GDP]), a następnie terapii wysokodawkowej (ang. *high-dose therapy*, HDT) oraz ASCT u osób z odpowiedzią na leczenie]. Randomizację stratyfikowano według odpowiedzi na terapię pierwszej linii (pierwotna oporna na leczenie choroba w porównaniu z nawrotem ≤ 6 miesięcy po terapii pierwszej linii, w porównaniu z nawrotem > 6 oraz ≤ 12 miesięcy po terapii pierwszej linii) oraz wyniku według International Prognostic Index (IPI) skorygowanego względem wieku w drugiej linii leczenia (od 0 do 1 w porównaniu z od 2 do 3) ocenianym w momencie badań przesiewowych. Z badania wyłączono pacjentów po wcześniejszym HSCT, z wykrywalnymi komórkami nowotworowymi w płynie mózgowo-rdzeniowym lub przerzutami do mózgu, ze statusem wynoszącym 2 lub więcej według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oraz z chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie. Wyłączono też pacjentów z aktywnymi lub ciężkimi zakażeniami, jednakże dopuszczono pacjentów z prostym zakażeniem układu moczowego oraz niepowikłanym bakteryjnym zapaleniem gardła, jeśli wykazywali odpowiedź na aktywne leczenie.

Produkt Yescarta był podawany w jednorazowej infuzji w dawce docelowej wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR-T anti-CD19/kg (maksymalna dawka: 2×10^8 komórek) po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m² cyklofosfamidu i 30 mg/m² fludarabiny

podawanych dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem produktu Yescarta. Zastosowanie chemioterapii pomostowej, niezmienną choroby i ograniczonej do kortykosteroidów, pomiędzy leukaferazą a chemioterapią limfodeplecyjną było dozwolone u pacjentów z wysokim obciążeniem chorobą w momencie badań przesiewowych.

W ogólnej populacji badania mediana wieku wyniosła 59 lat (zakres od 21 do 81 lat), 66% było płci męskiej, a 83% rasy białej. Siedemdziesiąt cztery procent pacjentów miało nawrotowy LBCL z opornością pierwotną, a u 26% pacjentów nastąpiła wznowa w ciągu 12 miesięcy od terapii pierwszej linii. Pacjenci mieli wynik według IPI skorygowany względem wieku w drugiej linii leczenia wynoszący 0–1 (55%) lub 2–3 (45%) oraz status ECOG wynoszący 0 (54%) lub 1 (46%). Mediana czasu trwania badania wyniosła 24,9 miesiąca.

Pacjenci w grupie otrzymującej produkt Yescarta oraz w grupie otrzymującej SOCT zostali skategoryzowani jako DLBCL nie określony inaczej (ang. *non otherwise specified*, NOS) lub bez możliwości dalszej klasyfikacji (odpowiednio 126 pacjentów i 120 pacjentów); DLBCL powstały wyniku transformacji z FL (odpowiednio 19 pacjentów oraz 27 pacjentów), HGBL z rearanzacją genów *MYC* oraz *BLC2* lub *BLC6* (podwójna lub potrójna translokacja) (odpowiednio 31 pacjentów oraz 25 pacjentów) lub HGBL NOS (1 pacjent w grupie otrzymującej SOCT); pozostali uczestnicy zostali skategoryzowani jako: niepotwierdzone, brakujące lub inny.

Spośród 180 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt Yescarta 178 pacjentów poddano leukaferazie, a 170 pacjentów otrzymało produkt Yescarta. Spośród leczonych pacjentów 60 pacjentów (33%) otrzymało terapię pomostową z użyciem kortykosteroidów. Nie stwierdzono błędów produkcyjnych. Ośmiu pacjentów (4%) nie otrzymało leczenia po przeprowadzeniu leukaferazy, głównie z powodu postępującej choroby, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do dostarczenia produktu wynosiła 13 dni (zakres od 10 do 24 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do podania produktu Yescarta wynosiła 26 dni (zakres od 16 do 52 dni). Mediana dawki wynosiła $2,0 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anty-CD19/kg. Wszystkich 170 pacjentów, którzy otrzymali produkt Yescarta, monitorowano w placówce opieki zdrowotnej przez minimum 7 dni. Spośród 179 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej SOCT 36% pacjentów otrzymało HDT-ASCT, a 56% pacjentów otrzymało komórkową immunoterapię po braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpieniu wznowy po randomizacji do grupy SOCT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) oceniane przez komisję rewizyjną na podstawie zaślepionych danych. Podsumowanie wyników skuteczności w ogólnej populacji przedstawiono w tabeli 6, a krzywą Kaplana-Meiera dla EFS przedstawiono na rycinie 1. EFS po 24 miesiącach wynosił 40,5% [95% CI: 33,2; 47,7] w grupie otrzymującej produkt Yescarta oraz 16,3% [95% CI: 11,1; 22,2] w grupie otrzymującej SOCT. Mediana przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w grupie otrzymującej produkt Yescarta wyniosła 14,7 miesiąca (95% CI: 5,4; NE) w porównaniu z 3,7 miesiąca (95% CI: 2,9; 5,3) w grupie otrzymującej SOCT [HR: 0,490 (95% CI: 0,368; 0,652)]. Obserwowana skuteczność była spójna w wybranych podgrupach, w tym odpowiedzi na terapię pierwszej linii, wyniku IPI skorygowanego względem wieku w drugiej linii leczenia, statusu ECOG, wieku, statusu chłoniaka o podwójnej ekspresji (ang. *double expressor lymphoma*) oraz podtypu HGBL. We wcześniej zaplanowanej analizie pośredniej w czasie analizy pierwotnej EFS dane dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe. Wśród pacjentów z HGBL, według laboratorium centralnego, wykazano poprawę w EFS po stosowaniu produktu Yescarta w porównaniu do SOCT [HR: 0,285 (95% CI: 0,137; 0,594)]. ORR wyniósł 81% (95% CI: 62,5%; 92,5%), a odsetek CR wyniósł 68% (95% CI: 48,6%; 83,3%) u pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z, odpowiednio, 42% (95% CI: 23,4%; 63,1%) oraz 23% (95% CI: 9,0%; 43,6%) w grupie otrzymującej SOCT.

Tabela 6: Podsumowanie wyników skuteczności dla badania ZUMA-7 (analiza pierwotna)

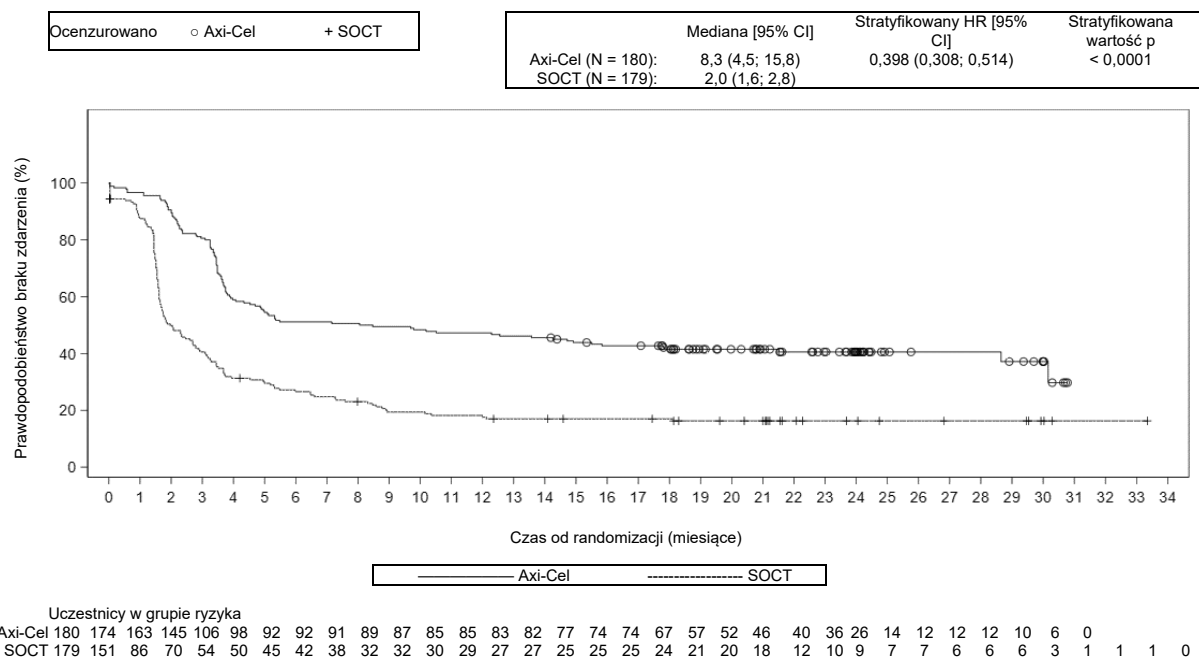
	Produkt Yescarta N = 180	Standardowa terapia N = 179
Przeżycie wolne od zdarzeń		

Liczba zdarzeń (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana w miesiącach [95% CI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [95% CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratyfikowana wartość <i>p</i> w teście log-rank	<0,0001	
Odsetek odpowiedzi obiektywnej (%) [95% CI]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Iloraz szans [95% CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratyfikowana wartość <i>p</i> w teście CMH	<0,0001	
Odsetek całkowitej odpowiedzi (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Odsetek częściowej odpowiedzi (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

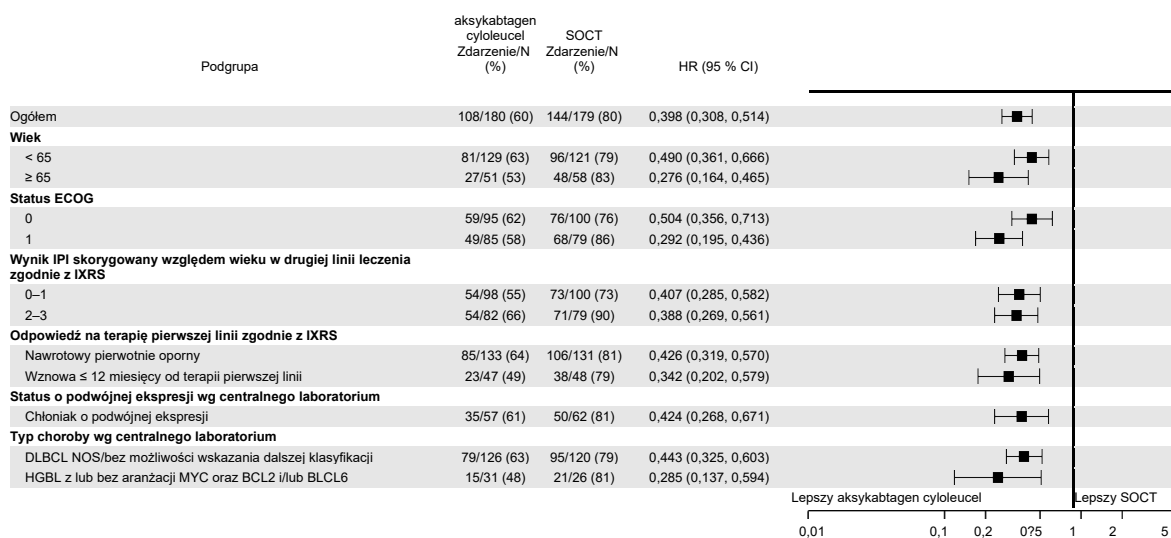
CI, przedział ufności; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Metoda Kaplana-Meiera.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od zdarzeń w badaniu ZUMA-7



Rycina 2. Wykres drzewkowy dla przeżycia bez zdarzeń w wybranych podgrupach w badaniu ZUMA-7



CI, przedział ufności; IxRS, interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej

Typ choroby według centralnego laboratorium został potwierdzony u 303 z 359 pacjentów, pozostali pacjenci zostali skategoryzowani przez centralne laboratorium jako niepotwierdzeni, brakujący lub inni.

Nawrotowy lub oporny na leczenie FL po co najmniej trzech liniach leczenia systemowego (badanie ZUMA-5)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Yescarta u dorosłych pacjentów z FL oceniano w wielośrodkowym badaniu fazy 2, prowadzonym w jednej grupie metodą otwartej próby, obejmującym pacjentów z r/r FL wg klasyfikacji WHO z 2016 r.

Kwalifikujący się pacjenci mieli ≥ 18 lat i występowała u nich choroba oporna na leczenie po uprzednim podaniu co najmniej 2 linii leczenia. Wcześniejsze leczenie musiało obejmować podawanie przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 w skojarzeniu z lekiem alkilującym (monoterapia lekiem zawierającym przeciwciała anti-CD20 nie była uznawana za kwalifikującą się linię leczenia). Pacjenci ze stabilną chorobą (SD) (bez nawrotu) > 1 roku od zakończenia ostatniego leczenia byli uważani za niekwalifikujących się. Wyłączono pacjentów chorujących na chłoniaka OUN, z przeszczepieniem allogenicznych komórek macierzystych (SCT) w wywiadzie, lub u których wcześniej zastosowano leczenie anti-CD19 CAR lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T. Pacjenci z zaburzeniami OUN (jak np. drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe) w wywiadzie, frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą poniżej 50%, saturacją tlenem przy oddychaniu powietrzem w pomieszczeniu wynoszącą poniżej 92% lub z chorobą autoimmunologiczną wymagającą stosowania układowego leczenia immunosupresyjnego nie kwalifikowali się do badania. Z badania wyłączono pacjentów z czynnymi lub ciężkimi zakażeniami oraz pacjentów z FL stopnia 3b. Mediana rzeczywistego okresu obserwacji wynosiła 25,9 miesiąca (zakres od 0,3 do 44,3 miesiąca, nadal trwa). Podsumowanie danych demograficznych pacjentów przedstawiono w tabeli 7.

W momencie analizy pierwotnej do badania włączonych było (tj. *poddanych leukaferzie*) ogółem 122 pacjentów z FL, w tym 75 pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia. W okresie pomiędzy datą odcięcia danych do analizy pierwotnej, a datą odcięcia danych do analizy z 24-miesięcznego okresu obserwacji, do badania nie włączono ani nie poddano leczeniu produktem Yescarta żadnych nowych pacjentów z FL.

Tabela 7: Podsumowanie danych demograficznych pacjentów z FL dla badania ZUMA-5 (analiza po 24 miesiącach)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (N = 122)	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie, którzy otrzymali ≥ 3 linie leczenia (N = 75*)
<i>Wiek (lata)</i>		
Mediana (min., maks.)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30%	31%
Płeć męska	60%	63%
<i>Rasa</i>		
Biała	93%	93%
Azjatycka	2%	4%
Czarna	2%	1%
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	63%	59%
ECOG 1	37%	41%
Duża łączna masa guza zgodnie z kryteriami GELF	52%	57%
Mediana liczby uprzednich terapii (min., maks.)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pacjenci z chorobą oporną na ≥ 2 uprzednie linie leczenia	30%	24%
Pacjenci z chorobą III/IV stopnia zaawansowania	86%	86%
Pacjenci po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych	25%	29%
Wcześniejsze leczenie inhibitorem PI3K	26%	40%
Czas do nawrotu od pierwszego zastosowania chemioterapii w skojarzeniu z lekiem anty-CD20 < 24 miesięcy	54%	51%

* Wszyscy pacjenci z miejscowo potwierdzonym rozpoznaniem, w tym 60 pacjentów z centralnie potwierdzonym rozpoznaniem. Liczba pacjentów poddanych leukaferizie (n = 75) oraz poddanych leczeniu (n = 73).

Produkt Yescarta był podawany w jednorazowej infuzji w dawce docelowej wynoszącej 2×10^6 limfocytów CAR-T anty-CD19/kg po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m² cyklofosfamidu i 30 mg/m² fludarabiny podawanych dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem produktu Yescarta. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w celu obserwacji przez co najmniej 7 dni po infuzji produktu Yescarta. Schemat podawania oraz monitorowania produktu Yescarta w badaniach ZUMA-5 i ZUMA-1 był spójny.

Analiza pierwotna została wykonana, gdy przynajmniej 80 kolejno włączonych pacjentów z FL odbyło minimalny okres obserwacji wynoszący 12 miesięcy od oceny pierwszej odpowiedzi na leczenie. Pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek CR, ORR oraz CR u pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, DOR, OS i PFS oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Trzech ze 122 pacjentów z FL włączonych do badania do momentu analizy pierwotnej nie otrzymało leczenia, głównie ze względu na niekwalifikowanie się, wcześniejsze wystąpienie CR lub zgon przed rozpoczęciem leczenia.

Analizę 24-miesięcznego okresu obserwacji wykonano, gdy przynajmniej 80 pacjentów z FL odbyło minimalny okres obserwacji wynoszący 24 miesiące po infuzji.

Na dzień wykonania analizy po 24 miesiącach obserwacji żaden dodatkowy pacjent nie był poddany leukaferizie ani nie był leczony produktem Yescarta. Nie odnotowano niepowodzeń w procesie wytwarzania. Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do zwolnienia produktu wynosiła 12 dni (zakres od 10 do 37 dni), mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do dostarczenia produktu wynosiła 17 dni (zakres od 13 do 72 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do infuzji produktu Yescarta wynosiła 27 dni (zakres od 19 do 330 dni). Mediana dawki wynosiła $2,0 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anty-CD19/kg.

W momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej do badania włączono 122 pacjentów z FL. Wśród 75 włączonych pacjentów z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, ORR wyniósł 91%, a odsetek CR – 77%.

Analizę 24-miesięcznego okresu obserwacji wykonano w oparciu o 122 włączonych pacjentów z FL, z których 119 było leczonych produktem Yescarta. Wśród 122 włączonych pacjentów z FL, 75 pacjentów uprzednio otrzymało co najmniej 3 linie terapii, z ORR wynoszącym 91% i odsetkiem CR równym 77%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres od 0,8 do 3,1 miesiąca), mediana DOR wyniosła 38,6 miesiąca, a odsetek pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie wyniósł 62% w miesiącu 24. Dwudziestu dziewięciu z 75 pacjentów z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, początkowo osiągnęło PR; 19 z nich w terminie późniejszym osiągnęło CR. Analiza podgrup obejmowała ORR u pacjentów, którzy byli oporni na leczenie (88%), mieli wynik FLIPI ≥ 3 (94%), dużą łączną masę guza (91%), progresję choroby w ciągu 24 miesięcy od pierwszej immunoterapii (89%) oraz wcześniej byli leczeni inhibitorem PI3K (90%). Najważniejsze wyniki skuteczności u pacjentów z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8: Podsumowanie wyników skuteczności dla wszystkich pacjentów z FL włączonych do badania ZUMA-5, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia (analiza po 24 miesiącach)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%)	91%
[95% CI]	(82, 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
Czas trwania odpowiedzi ^b , mediana w miesiącach	38,6
[95% CI]	(24,7; NE)
(zakres)	(0,0; 38,6)
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie (n)	42
Odsetek utrzymującej się remisji ^b % [95 % CI]	
12 miesięcy	79,5 (67,2; 87,6)
18 miesięcy	75,5 (62,5; 84,6)
24 miesiące	67,6 (52,7; 78,7)

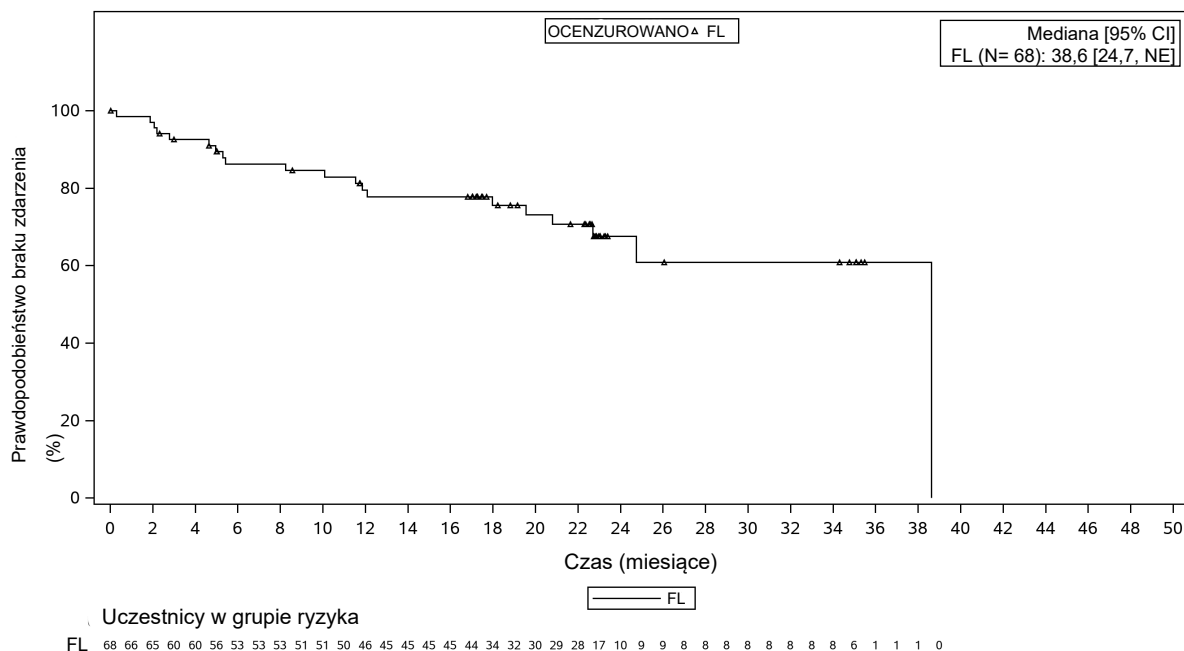
CI, przedział ufności; NE, niemierzalne; ORR, odsetek odpowiedzi obiektywnej; CR, odpowiedź całkowita; PR, odpowiedź częściowa.

a. Zgodnie z klasyfikacją International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014), w ocenie niezależnej komisji ds. przeglądu radiologicznego.

b. Mierzone od daty pierwszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie do daty progresji lub zgonu.

* Wszyscy pacjenci z miejscowo potwierdzonym rozpoznaniem, w tym 60 pacjentów z centralnie potwierdzonym rozpoznaniem. Liczba pacjentów poddanych leukaferizie (n = 75) oraz poddanych leczeniu (n = 73).

Rycina 3. DOR w analizie Kaplana-Meiera w populacji poddanej leukaferizie, pacjenci z odpowiedzią obiektywną (pacjenci z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, analiza po 24 miesiącach, niezależna komisja rewizyjna)



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Yescarta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Yescarta zawiera ludzkie autologiczne limfocyty T. Przewidywane pozostałości produktu to typowe produkty degradacji komórek, powstałe w wyniku fizjologicznych mechanizmów usuwania komórek. W związku z tym oczekuje się, że podane w infuzji limfocyty CAR-T zostaną z czasem usunięte.

Kinetyka komórkowa

W następstwie infuzji produktu Yescarta limfocyty anti-CD19 CAR-T wykazywały początkową szybką ekspansję, po której następowało zmniejszenie stężenia do osiągnięcia po 3 miesiącach poziomu zbliżonego do poziomu wyjściowego. Maksymalne stężenie limfocytów CAR-T anti-CD19 wystąpiło w ciągu od 7 do 14 dni po dniu infuzji produktu Yescarta. Wiek (przedział od 21 do 80 lat) oraz płeć nie miały istotnego wpływu na AUC i C_{max} produktu Yescarta.

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-1 mediana maksymalnego stężenia limfocytów anti-CD19 CAR-T we krwi wyniosła 38,3 limfocytów/ μ l (zakres od 0,8 do 1513,7 limfocytów/ μ l), przez miesiąc uległa zmniejszeniu do mediany stężenia wynoszącej 2,1 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 167,4 limfocytów/ μ l), a w okresie 3 miesięcy po infuzji produktu Yescarta do mediany stężenia wynoszącej 0,4 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 28,4 limfocytów/ μ l). Dla pacjentów w badaniu ZUMA-7 mediana maksymalnego stężenia limfocytów anti-CD19 CAR-T we krwi wyniosła 25,84 limfocytów/ μ l (zakres od 0,04 do 1173,25 limfocytów/ μ l), a następnie w okresie 3 miesięcy uległa zmniejszeniu do poziomu wyjściowego u pacjentów, których można było poddać ocenie

(0,35 limfocytów/ μ l; zakres od 0,00 do 28,44 limfocytów/ μ l), ale ich stężenie było nadal wykrywalne u 12 spośród 30 pacjentów, których można było poddać ocenie do upływu 24 miesięcy po leczeniu.

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-5 z FL mediana maksymalnego stężenia limfocytów anty-CD19 CAR-T we krwi wyniosła 37,6 limfocytów/ μ l (zakres od 0,5 do 1415,4 limfocytów/ μ l). Mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia limfocytów anty-CD19 CAR-T we krwi wyniosła 8 dni po infuzji (zakres od 8 do 371 dni). W ciągu 3 miesięcy stężenia limfocytów anty-CD19 CAR-T uległy zmniejszeniu do poziomu zbliżonego do poziomu wyjściowego, do mediany wynoszącej 0,3 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 15,8 limfocytów/ μ l).

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-1 liczba limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR). Mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=71), była o 216% większa niż ta stwierdzana u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=25) (43,6 limfocytów/ μ l *versus* 20,2 limfocytów/ μ l). Mediana AUC₀₋₂₈ u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (N=71), wynosiła 253% odpowiadającego stężenia u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (N=25) (562,0 dni \times limfocytów/ μ l *versus* 222,0 dni \times limfocytów/ μ l).

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-7 liczba limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR). Mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=142), była o 275% większa niż ta stwierdzana u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=20) (28,9 limfocytów/ μ l *versus* 10,5 limfocytów/ μ l). Mediana AUC₀₋₂₈ u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (n=142), była o około 417% wyższa niż analogiczne stężenie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (n=20) (292,9 dni \times limfocytów/ μ l *versus* 70,1 dni \times limfocytów/ μ l).

Dla pacjentów z FL w badaniu ZUMA-5 mediana maksymalnego stężenia limfocytów anty-CD19 CAR-T u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie (n=112) w porównaniu z pacjentami, którzy jej nie wykazali (n=5), wyniosła odpowiednio 38,0 limfocytów/ μ l i 31,3 limfocytów/ μ l. Mediana AUC₀₋₂₈ u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami, którzy jej nie wykazali, wyniosła odpowiednio 454,8 limfocytów/ μ l \cdot dni i 247,1 limfocytów/ μ l \cdot dni.

Nie prowadzono badań ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W skład produktu Yescarta wchodzi genetycznie zmodyfikowane limfocyty T, dlatego nie istnieją reprezentatywne badania *in vitro* czy modele *ex vivo* lub *in vivo*, które pozwalałyby na dokonanie dokładnej charakterystyki toksykologicznej produktu pochodzenia ludzkiego. Dlatego nie przeprowadzono tradycyjnych badań toksykologicznych stosowanych do opracowania produktu leczniczego.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości ani genotoksyczności produktu Yescarta.

Nie prowadzono badań mających na celu ocenę wpływu produktu Yescarta na płodność, rozrodczość i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cryostor CS10 (zawiera DMSO)

Sodu chlorek

Albumina ludzka

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok.

Produkt Yescarta zachowuje trwałość przez 3 godziny po rozmrożeniu w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C). Infuzję produktu Yescarta trzeba jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia, a całkowity czas trwania infuzji nie może przekraczać 30 minut.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Worek z produktem Yescarta trzeba przechowywać w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) i musi pozostawać zamrożony do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do rozpoczęcia leczenia, aby zapewnić pacjentowi podanie żywotnych autologicznych komórek. Nie wolno ponownie zamrażać rozmrożonego produktu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kriogeniczny worek z etylenu/octanu winylu z uszczelnionym przewodem doprowadzającym i dwoma portami adaptera z kolcem, zawierający około 68 ml dyspersji komórek.

Jeden worek do kriogenicznego przechowywania jest pojedynczo zapakowany w kasecie transportowej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Naświetlanie może prowadzić do inaktywacji produktu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Yescarta musi być transportowany na terenie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera komórki ludzkiej krwi. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt Yescarta musi stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem Yescarta.
- Nie wolno wyjmować worka z produktem Yescarta z metalowej kasy, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczących danego pacjenta z danymi pacjenta, któremu ten produkt ma być podawany.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek z produktem Yescarta z metalowej kasy.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasy są zgodne z danymi na etykiecie worka.

- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek z produktem nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (lub niezwłocznie skontaktować się z firmą Kite).

Rozmrażanie

- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Yescarta w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozproszyc grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Yescarta nie wolno myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny na nowym nośniku przed infuzją. Rozmrażanie trwa około 3 do 5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Yescarta zachowuje stabilność w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin. Infuzję produktu Yescarta trzeba jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia.

Podawanie

- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Tocilizumab i sprzęt ratunkowy muszą być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- W celu podania produktu Yescarta zaleca się centralny dostęp żylny.
- Tylko do stosowania autologicznego.
- Ponownie zweryfikować ID pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z danymi pacjenta na worku z produktem Yescarta.
- Zestaw do infuzji przepłukać przed infuzją roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (0,154 mmol sodu/ml).
- Całą zawartość worka z produktem Yescarta podać w infuzji w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej,
- Delikatnie masować worek podczas infuzji produktu Yescarta, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego.
- Po infuzji całej zawartości worka przepłukać zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% (0,154 mmol sodu/ml) z tą samą szybkością infuzji, aby upewnić się, że cały produkt Yescarta został podany.

Przypadkowy kontakt

W razie przypadkowego kontaktu należy stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Yescarta muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

Środki ostrożności, które należy podjąć przy usuwaniu produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz odpady, które miały kontakt z produktem Yescarta (odpady stałe i ciekłe), muszą być przetwarzane i usuwane zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1299/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Kluczowe elementy:

Dostępność tocilizumabu i kwalifikacje personelu

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że szpitale i powiązane z nimi ośrodki, w których wydawany jest produkt Yescarta, są jednostkami kwalifikowanymi, zgodnie z uzgodnionym programem kontroli dystrybucji poprzez:

- zapewnienie natychmiastowego dostępu w ośrodku do jednej dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta przed infuzją produktu leczniczego Yescarta. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- zapewnienie, że fachowy personel medyczny (ang. *Healthcare Professionals*, HCP) zaangażowany w leczenie pacjenta ukończył program edukacyjny w tym zakresie.

Program szkoleniowy - przed wprowadzeniem produktu Yescarta do obrotu w każdym państwie członkowskim MAH ma obowiązek uzgodnienia treści i formatu materiałów szkoleniowych z właściwym organem krajowym.

Program edukacyjny dla HCP

MAH ma obowiązek upewnić się, że w każdym państwie członkowskim, na terenie którego produkt Yescarta został wprowadzony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywali, wydawali i podawali produkt Yescarta, otrzymają wytyczne służące:

- ułatwieniu rozpoznania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,
- ułatwieniu postępowania z CRS i ciężkimi neurologicznymi działaniami niepożądanymi,
- zapewnieniu odpowiedniego monitorowania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,
- ułatwieniu przekazania pacjentom wszystkich istotnych informacji,
- zapewnieniu odpowiedniego i prawidłowego zgłaszania działań niepożądanych,
- zapewnieniu dostępności szczegółowych instrukcji dotyczących procedury rozmrażania,
- zapewnieniu przed rozpoczęciem leczenia dostępności w ośrodku co najmniej 1 dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta; w wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Program edukacyjny dla pacjentów

Ma poinformować i wyjaśnić pacjentom:

- ryzyko wystąpienia CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Yescarta,
- potrzebę niezwłocznego zgłaszania objawów lekarzowi prowadzącemu,
- potrzebę pozostawania w pobliżu ośrodka, gdzie podany został produkt Yescarta przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji produktu Yescarta,
- potrzebę noszenia zawsze przy sobie karty informacyjnej dla pacjenta.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): w celu oceny profilu bezpieczeństwa stosowania, w tym długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z limfocytów B, leczonych aksykabtageniem cytoleucelem po wydaniu pozwolenia, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedstawić badanie na podstawie rejestru.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Raporty o bezpieczeństwie stosowania: Coroczne raporty o bezpieczeństwie stosowania i okresowe raporty sporządzane co 5 lat • Końcowy raport z wyników badania: Grudzień 2038

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY POJEMNIK (KASETA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek, dyspersja do infuzji
aksykabtagen cyloleucel (CAR+ żywotne limfocyty T)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne limfocyty T transdukowane przez wektory retrowirusowe kodujące chimerowy receptor antygenowy (CAR) CD28/CD3-zeta anty-CD19 z dawką docelową 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19/kg.

Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Cryostor CS10 (zawiera DMSO), albumina ludzka, sodu chlorek. Patrz ulotka w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Jeden jałowy worek do infuzji.

Zawartość: około 68 ml dyspersji komórek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie naświetlać.

Delikatnie mieszać zawartość worka podczas rozmrażania.

NIE używać filtra do deplecji leukocytów.

UWAGA. potwierdzić ID pacjenta przed infuzją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w stanie zamrożonym w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt zawiera komórki ludzkiej krwi. Niewykorzystany lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1299/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:
Kite ID pacjenta:
Dodatkowy ID pacjenta:
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:
SEC:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK DO INFUZJI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek, dyspersja do infuzji
aksykabtagen cytoleucel (CAR+ żywotne limfocyty T)
Wyłącznie do podania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:
Kite ID pacjenta:
Dodatkowy ID pacjenta:
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Jeden jałowy worek do infuzji.
Zawartość: około 68 ml dyspersji komórek.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.
Zweryfikować ID pacjenta.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek dyspersja do infuzji aktykaptagen cyloleucel (CAR+ żywotne limfocyty T)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi kartę informacyjną dla pacjenta. Należy się z nią dokładnie zapoznać i stosować się do instrukcji w niej zawartych.
- Kartę informacyjną dla pacjenta należy zawsze okazać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyty lub w razie pobytu w szpitalu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Yescarta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Yescarta
3. Jak stosować lek Yescarta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yescarta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yescarta i w jakim celu się go stosuje

Yescarta to lek terapii genowej stosowany w leczeniu dorosłych chorych na agresywnego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) oraz chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL). Choroby te dotyczą tkanki limfatycznej (część układu odpornościowego) i wpływają na rodzaj białych krwinek nazywanych limfocytami B oraz na inne narządy ciała. Zbyt duża liczba nieprawidłowych białych krwinek gromadzi się w tkance i powoduje objawy.

Lek jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z jego własnych zmodyfikowanych białych krwinek i przeznaczony do jednorazowego podania.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Yescarta

Kiedy nie wolno przyjmować leku Yescarta:

- jeśli pacjent ma uczulenie na aktykaptagen cyloleucel lub którykolwiek inny ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent nie może być poddawany chemioterapii limfodeplecyjnej, która zmniejsza liczbę krwinek białych we krwi (patrz także punkt 3 „Jak stosować lek Yescarta”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Yescarta jest przygotowany z własnych krwinek białych pacjenta i wolno go podawać wyłącznie jemu (stosowanie autologiczne).

Przed przyjęciem leku Yescarta pacjent musi poinformować lekarza, jeśli:

- ma problemy z układem nerwowym (jak np. napady drgawek, udar mózgu lub utrata pamięci),
- ma problemy z nerkami,
- ma małą liczbę komórek krwi (liczba krwinek),
- przeszedł przeszczep komórek macierzystych w ostatnich 4 miesiącach,
- ma problemy z płucami, sercem lub ciśnieniem krwi (niskie lub podwyższone),
- ma objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Ma to miejsce, gdy przeszczepione komórki atakują organizm pacjenta, powodując takie objawy jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka lub krwawe stolce,
- zaobserwował pogorszenie się objawów choroby nowotworowej. Jeśli pacjent ma chłoniaka, może to obejmować gorączkę, uczucie osłabienia, nocne pocenie się, nagłą utratę masy ciała,
- występuje u niego zakażenie. Zakażenie będzie leczone przed infuzją leku Yescarta,
- jest zakażony wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie ma co do tego pewności), należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Yescarta.

Badania i kontrole

Przed podaniem leku Yescarta lekarz:

- Wykona badanie płuc, serca oraz ciśnienia krwi.
- Zbada pacjenta pod kątem zakażenia; każde zakażenie będzie leczone przed podaniem leku Yescarta.
- Sprawdzi, czy choroba nowotworowa nie uległa nasileniu.
- Zbada pacjenta pod kątem objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która może wystąpić po przeszczepie.
- Wykona badanie stężenia kwasu moczowego we krwi oraz liczby komórek nowotworowych we krwi pacjenta. Pozwoli to ocenić możliwość wystąpienia choroby zwanej zespołem rozpadu guza. Pacjent może otrzymać leki w ramach profilaktyki tej choroby.
- Wykona badanie pod kątem zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C.
- Sprawdzi, czy pacjent otrzymał szczepionkę w ostatnich 6 miesiącach lub planuje przyjąć szczepionkę w następnych kilku miesiącach.

Po przyjęciu leku Yescarta

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią:

- dreszcze, skrajne zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszności lub przyspieszone tętno, które mogą być objawami stanu nazywanego zespołem uwalniania cytokin. Temperaturę należy mierzyć dwa razy dziennie przez 3 do 4 tygodni po podaniu leku Yescarta. Jeśli temperatura jest wysoka, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza,
- napady drgawek, drżenia lub trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa, utrata przytomności lub zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientacja, zaburzenia równowagi lub koordynacji,
- gorączka, która może być objawem zakażenia,
- skrajne zmęczenie, osłabienie i duszności, które mogą być objawami braku czerwonych krwinek,
- krwawienia i zasinienia, które mogą być objawami zmniejszonej liczby komórek krwi nazywanych płytkami krwi.

Lekarz będzie regularnie badał krew pacjenta, ponieważ liczba komórek krwi i innych składników krwi może się zmniejszyć.

Pacjent nie może być dawcą krwi, narządów, tkanek ani komórek do transplantacji.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie ma co do tego pewności), należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Yescarta. Pacjent może wymagać specjalnej opieki lekarskiej w trakcie terapii lekiem Yescarta.

W niektórych przypadkach planowana terapia lekiem Yescarta może nie być możliwa. Na przykład:

- jeśli infuzja leku Yescarta jest opóźniona o ponad 2 tygodnie po otrzymaniu przygotowawczej chemioterapii. Może być konieczne zastosowanie dodatkowej przygotowawczej chemioterapii.

Dzieci i młodzież

Leku Yescarta nie wolno stosować u dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Yescarta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przed przyjęciem leku Yescarta należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o przyjmowaniu jakiegokolwiek z leków, które osłabiają układ odpornościowy, takich jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą mieć wpływ na działanie leku Yescarta.

W szczególności pacjentowi nie wolno przyjmować niektórych szczepionek, zwanych żywymi szczepionkami:

- na 6 tygodni przed otrzymaniem krótkiego cyklu chemioterapii (zwanego chemioterapią limfodeplecyjną), która przygotowuje organizm na przyjęcie komórek leku Yescarta;
- w trakcie leczenia lekiem Yescarta;
- po leczeniu, gdy układ odpornościowy się regeneruje.

Pacjent powinien porozmawiać z lekarzem w razie konieczności przyjęcia szczepień.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jest to związane z faktem, że działanie leku Yescarta u kobiet w ciąży lub karmiących piersią nie jest znane i może być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka lub dziecka karmionego piersią.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży po leczeniu lekiem Yescarta, powinna niezwłocznie poradzić się lekarza.
- Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentki zostanie przeprowadzony test ciążowy. Lek Yescarta można podać tylko wówczas, gdy wynik będzie wskazywał, że pacjentka nie jest w ciąży.

Pacjenta powinna omówić ciążę z lekarzem, jeśli otrzymała lek Yescarta.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci mogą odczuwać zmęczenie lub zawroty głowy albo drżenie po przyjęciu leku Yescarta. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać ciężkich maszyn przez co najmniej 8 tygodni po infuzji lub do momentu uzyskania zgody od lekarza.

Lek Yescarta zawiera sól, dimetylosulfotlenek (DMSO) oraz resztkową gentamycynę

Lek ten zawiera 300 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdym worku infuzyjnym. Odpowiada to 15% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie osoby dorosłej.

Lek ten zawiera DMSO oraz resztkową gentamycynę, które mogą powodować silne reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Yescarta

Lek Yescarta będzie zawsze podawany przez fachowy personel medyczny. Podaje się go w postaci kroplówki (infuzji) do żyły (dożylnie).

- Lek Yescarta wytwarza się z własnych białych krwinek pacjenta, dlatego od pacjenta zostaną pobrane komórki w celu przygotowania leku. Lekarz, przy użyciu cewnika umieszczonego w żyłę pacjenta (zabieg zwany leukaferazą), pobierze krew od pacjenta. Z krwi tej oddzielone zostaną niektóre białe krwinki, a pozostała krew powróci do żyły. Może to potrwać od 3 do 6 godzin i może wymagać powtórzenia.
- Uzyskane białe krwinki pacjenta zostaną wysłane do przygotowania leku Yescarta. Zazwyczaj musi minąć od 3 do 4 tygodni, zanim pacjent otrzyma terapię lekiem Yescarta, jednakże czas ten może być różny.

Leki podawane przed terapią lekiem Yescarta

W ciągu 30 do 60 minut przed podaniem leku Yescarta, pacjent może otrzymać inne leki. Ma to zapobiec reakcjom związanym z infuzją oraz gorączce. Do leków tych mogą należeć:

- paracetamol,
- leki przeciwhistaminowe, takie jak difenhydramina.

Przed otrzymaniem leku Yescarta podane zostaną inne leki, jak te stosowane w przygotowawczej chemioterapii, które umożliwią namnażanie się w organizmie pacjenta podanych mu z lekiem Yescarta zmodyfikowanych białych krwinek.

Lekarz lub pielęgniarka sprawdzi dokładnie, czy lek jest przeznaczony dla danego pacjenta.

Sposób podania leku Yescarta

Lek Yescarta będzie zawsze podawany przez lekarza w kwalifikowanym ośrodku leczniczym.

- Lek Yescarta podawany jest w jednorazowej dawce.
- Lekarz lub pielęgniarka poda lek Yescarta przez cewnik umieszczony w żyłę pacjenta (infuzja dożylna) w jednorazowej infuzji trwającej około 30 minut.

Pacjent musi otrzymać infuzję leku Yescarta w kwalifikowanej placówce klinicznej. Pacjent zostanie zwolniony do domu dopiero, gdy lekarz zdecyduje, że jest to dla pacjenta bezpieczne.

Lekarz może zlecić badania krwi w kierunku działań niepożądanych.

Po otrzymaniu leku Yescarta

- Należy zorganizować pozostanie w pobliżu szpitala, w którym pacjent otrzymał leczenie, przez przynajmniej 4 tygodnie po otrzymaniu leku Yescarta. Lekarz zaleci, aby pacjent codziennie zgłaszał się do szpitala przez co najmniej 10 dni i rozważy, czy nie powinien pozostać w szpitalu przez pierwsze 10 dni po infuzji. Pozwoli to sprawdzać, czy leczenie działa oraz udzielić pomocy w razie wystąpienia działań niepożądanych.

W przypadku opuszczenia którejkolwiek wizyty, należy jak najszybciej skontaktować się telefonicznie z lekarzem lub kwalifikowaną placówką kliniczną i wyznaczyć nowy termin wizyty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek Yescarta może powodować działania niepożądane dotyczące układu odpornościowego, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu i mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszano następujące działania niepożądane leku Yescarta:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- gorączka, dreszcze, obniżone ciśnienie krwi, które może powodować takie objawy jak: zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, płyn w płucach; objawy te mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu (wszystkie są objawami zespołu uwalniania cytokin),
- nieprawidłowo mała liczba białych krwinek, co może zwiększać ryzyko zakażenia,
- utrata świadomości lub zmniejszenie poziomu świadomości, splątanie lub utrata pamięci z powodu zaburzenia czynności mózgu, mimowolne drżenie (drżenie), nagłe splątanie z pobudzeniem, dezorientacja, omamy lub drażliwość (majaczenie);
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (komórek transportujących tlen); objawami mogą być: skrajne zmęczenie z brakiem energii,
- skrajne zmęczenie,
- mała liczba komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (małopłytkowość); objawami mogą być: nadmierne lub długotrwałe krwawienie lub zasinienia,
- ból mięśni i stawów, ból pleców,
- gorączka lub dreszcze, które mogą być objawami zakażenia,
- ból głowy,
- zwiększone stężenie kwasu moczowego lub cukru (glukozy) wykazane w badaniach krwi,
- zmniejszone stężenie sodu lub fosforu wykazane w badaniach krwi,
- nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha, wymioty,
- zmniejszenie apetytu,
- niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy,
- duszność, kaszel,
- szybka czynność serca,
- nieregularna czynność serca (arytmia),
- zmniejszone stężenie immunoglobulin wykazane w badaniach krwi, co może prowadzić do wystąpienia zakażeń,
- gromadzenie się płynów w tkankach (obrzęk), co może prowadzić do opuchlizny, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i zmniejszenia wydalania moczu,
- brak energii lub siły, osłabienie mięśni, trudności w poruszaniu się, skurcze mięśni,
- wysypka skórna lub problemy ze skórą,
- trudności ze snem,
- wysokie ciśnienie krwi,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych wykazana w badaniach krwi.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- suchość w jamie ustnej, odwodnienie, trudności w przełykaniu,
- ból dłoni lub stóp,
- zwiększone stężenie bilirubiny wykazane w badaniach krwi,
- zmniejszone stężenie albumin, potasu lub wapnia wykazane w badaniach krwi,
- mała zawartość tlenu we krwi,
- niewydolność nerek, na skutek czego organizm zatrzymuje płyny; stan może być ciężki lub zagrażający życiu,
- obrzęk kończyn, płyn wokół płuc (wysięk opłucnowy),

- zaburzenia zdolności krwi do krzepnięcia (koagulopatia); objawami mogą być: nadmierne lub długotrwałe krwawienie lub zasinienia,
- zmiany widzenia, które sprawiają trudności w widzeniu (zaburzenie widzenia),
- ból,
- nagłe, niespodziewane zatrzymanie pracy serca (zatrzymanie akcji serca); jest to stan ciężki i zagrażający życiu,
- niewydolność serca,
- zakrzepy krwi: objawy mogą obejmować ból w klatce piersiowej lub górnej części pleców, trudności w oddychaniu, kaszel z krwią lub bolesne skurcze, obrzęk jednej nogi, ciepła i pociemniała skóra wokół bolesnego obszaru,
- napady drgawek (drgawki, w tym drgawki, które mogą trwać przez dłuższy czas i zagrażać życiu),
- niezdolność do poruszania jedną stroną ciała,
- nadwrażliwość: objawy takie jak wysypka, pokrzywka, swędzenie, obrzęk oraz anafilaksja,
- zaburzenia nastroju,
- zapalenie błony śluzowej nosa,
- osłabienie lub niezdolność do poruszania jedną stroną ciała, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności, takich jak jedzenie lub ubieranie się,
- utrata kontroli nad ruchami ciała,
- utrata możliwości poruszania mięśniami twarzy,
- lęk,
- niezdolność do samodzielnego oddychania (niewydolność oddechowa),
- zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- trudności w rozumieniu liczb,
- rozpad tkanki mięśniowej, który prowadzi do uwolnienia elementów włókien mięśniowych do krwi,
- nieprawidłowa czynność przynajmniej 2 narządów (np. wątroby, płuc oraz nerek), wymagająca leczenia medycznego i (lub) zabiegów w celu przywrócenia prawidłowej czynności narządów,
- obrzęk rdzenia kręgowego, co może spowodować częściowe lub całkowite porażenie kończyn i tułowia,
- porażenie wszystkich czterech kończyn,
- stan ciężkiego ogólnoustrojowego zapalenia.

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Nie należy podejmować samodzielnych prób leczenia występujących objawów innymi lekami.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yescarta

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie kasety lub worka do infuzji.

Przechowywać w stanie zamrożonym w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu $\leq -150^{\circ}\text{C}$ do momentu rozmrożenia przed zastosowaniem.

Nie zamrażać ponownie.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yescarta

- Substancją czynną leku jest akcykabtagen cyloleucel. Każdy worek do infuzji przeznaczony dla określonego pacjenta zawiera dyspersję limfocytów CAR-T anty-CD19 w ilości około 68 ml, co zapewnia docelową dawkę wynoszącą 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19/kg.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: Cryostor CS10 (zawiera DMSO), sodu chlorek, albumina ludzka. Patrz punkt 2 „Produkt Yescarta zawiera sól, dimetylosulfotlenek (DMSO) oraz resztkową gentamycynę”.

Ten lek zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki ludzkiej krwi.

Jak wygląda lek Yescarta i co zawiera opakowanie

Lek Yescarta ma postać klarownej do nieprzezroczystej dyspersji do infuzji o barwie od białej do czerwonej. Jest dostarczany w worku do infuzji zapakowanym pojedynczo w metalowej kasecie. Jeden worek do infuzji zawiera około 68 ml dyspersji komórek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne, aby przed podaniem produktu Yescarta przeczytać całą niniejszą instrukcję.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Yescarta musi być transportowany na terenie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt Yescarta musi stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Yescarta, muszą być odkażone zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

Przygotowanie przed podaniem

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem Yescarta.
- Nie wolno wyjmować worka z produktem Yescarta z metalowej kasety, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek z produktem Yescarta z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasety są zgodne z danymi na etykiecie worka.
- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek z produktem nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (lub niezwłocznie skontaktować się z firmą Kite).

Rozmrażanie

- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Yescarta w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozproszyc grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Yescarta nie wolno myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny w nowym nośniku przed infuzją. Rozmrażanie trwa około 3-5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Yescarta zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin.
- Infuzję produktu Yescarta trzeba jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia.

NIE używać filtra do deplecji leukocytów.

Podawanie

- Produkt musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza (lekarzy) z doświadczeniem w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych i przeszkolonego (przeszkolonych) w podawaniu produktu Yescarta i postępowaniu u pacjentów leczonych tym produktem.
- Należy upewnić się, że dla każdego pacjenta dostępna jest co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy przed infuzją i podczas rekonwalescencji. Szpitale powinny mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od poprzedniego podania każdej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie

produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

- Tożsamość pacjenta musi być zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta umieszczonymi na worku do infuzji.
- Produkt Yescarta jest przeznaczony tylko do stosowania autologicznego.
- Produkt Yescarta należy bezwzględnie podać w ciągu trwającej 30 minut infuzji dożyłnej metodą grawitacyjną lub przy użyciu objętościowej pompy infuzyjnej, korzystając z zestawu do infuzji niezawierającego lateksu, bez filtra do deplecji leukocytów.
- Należy delikatnie masować worek podczas infuzji produktu Yescarta, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego. Należy koniecznie podać całą zawartość worka do infuzji.
- Zestaw do infuzji należy bezwzględnie przepłukać przed infuzją i po infuzji jałowym roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodu/ml). Po infuzji całej objętości produktu Yescarta worek do infuzji trzeba przepłukać od 10 do 30 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie całej zawartości pierwszego zestawu), aby upewnić się, że pacjentowi podano jak największą liczbę komórek.

Przypadkowy kontakt

W razie przypadkowego kontaktu z należy bezwzględnie stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Yescarta, muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed usunięciem produktu leczniczego

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Yescarta (odpady stałe i ciekłe), muszą być przetwarzane i usuwane jako potencjalne odpady zakaźne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.