

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yescarta $0,4-2 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Yescarta (aksicabtagen ciloleucel) je gensko spremenjeno avtologno celično zdravilo, ki vsebuje T-celice, transducirane *ex vivo* z uporabo retrovirusnega vektorja, da izražajo himerni antigenski receptor (CAR, *Chimeric Antigen Receptor*) proti CD19, ki ga sestavlja murini anti-CD19 enoverižni fragment variabilnih regij (ScFv), povezan s kostimulativno domeno CD28 in signalno domeno CD3-zeta.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena vreča za infundiranje zdravila Yescarta, specifična za bolnika, vsebuje aksicabtagen ciloleucel z od serije odvisno koncentracijo avtolognih T-celic, ki so gensko spremenjene tako, da izražajo himerni antigenski receptor (CAR-pozitivne viabilne T-celice) proti CD19. Zdravilo je zapakirano v eno vrečo za infundiranje, ki vsebuje skupno celično disperzijo za infundiranje ciljnega odmerka 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic na kg telesne mase (razpon: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celic/kg), z največ 2×10^8 anti-CD19 CAR pozitivnih viabilnih T-celic, suspendiranih v raztopini za kriokonzervacijo.

Ena vreča za infundiranje vsebuje približno 68 ml disperzije za infundiranje.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena vreča zdravila Yescarta vsebuje 300 mg natrija in 3,4 ml dimetil sulfoksida (DMSO). Zdravilo Yescarta lahko vsebuje ostanke gentamicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Bistra do motna, bela do rdeča disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yescarta je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma) in B-celičnim limfomom visoke stopnje (HGBL, High-Grade B-cell Lymphoma), ki se je ponovil v 12 mesecih po zaključku prve vrste kemoimunoterapije ali se ni odzival nanjo.

Zdravilo Yescarta je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z DLBCL in primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL, Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma), ki se je ponovil po dveh ali več vrstah sistemskega zdravljenja ali se ni odzival nanje.

Zdravilo Yescarta je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnim limfomom (FL), ki se je ponovil po treh ali več vrstah sistemskega zdravljenja ali se ni odzival nanje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Yescarta mora v usposobljenem terapevtskem centru dajati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih obolenj in je usposobljen za dajanje zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta. Pred infundiranjem zdravila Yescarta mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (*European Medicines Agency shortage catalogue*), morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.

Odmerjanje

Zdravilo Yescarta je namenjeno samo za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje vključuje enkratni odmerek za infundiranje, ki vsebuje disperzijo za infundiranje CAR-pozitivnih viabilnih T-celic v eni vreči za infundiranje. Ciljni odmerek je 2×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic na kg telesne mase (v razponu $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celic/kg), z največ 2×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic za bolnika s 100 kg in več.

Pred začetkom režima za uničenja limfocitov (limfocitna deplecija) je treba potrditi, da je zdravilo Yescarta na voljo.

Predzdravljenje (kemoterapija za uničenje limfocitov)

- Pred infundiranjem zdravila Yescarta mora bolnik prejeti režim kemoterapije za uničenje limfocitov, sestavljen iz ciklofosfamida 500 mg/m^2 intravensko in fludarabina 30 mg/m^2 intravensko. Priporočeni dnevi so na 5., 4. in 3. dan pred infundiranjem zdravila Yescarta.

Premedikacija

- Približno 1 uro pred infundiranjem zdravila Yescarta je priporočljivo dati 500–1.000 mg paracetamola peroralno in 12,5 mg do 25 mg difenhidramina intravensko ali peroralno (ali ekvivalentno zdravilo).
- Profilaktične uporabe sistemskih kortikosteroidov se ne priporoča, saj lahko ovira aktivnost zdravila Yescarta.

Spremljanje

- Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, nevroloških dogodkov in drugih toksičnosti. Zdravnik naj razmisli o hospitalizaciji prvih 10 dni po infundiranju ali ob prvih znakih ali simptomih CRS in/ali nevroloških dogodkov.
- Po 10 dneh od infundiranja je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.
- Bolnikom je treba naročiti, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove.

Posebne populacije

Bolniki, okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV)

Klinične izkušnje pri bolnikih z aktivno okužbo s HIV, HBV ali HCV so omejene.

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Yescarta pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Yescarta se daje z intravensko infuzijo.

Zdravila Yescarta ni dovoljeno obsevati. Filter za odstranjevanje levkocitov se ne sme uporabljati.

Pred dajanjem je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi podatki o bolniku na vreči za infundiranje in kaseti zdravila Yescarta.

Dajanje

- Filtra za odstranjevanje levkocitov se ne sme uporabljati.
- Pred infundiranjem in v obdobju spremljanja morata biti pripravljena tocilizumab in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (*European Medicines Agency shortage catalogue*), morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.
- Zdravilo Yescarta je namenjeno samo za avtologno uporabo; potrditi je treba, da se identiteta bolnika ujema z identifikacijskimi informacijami o bolniku na vreči zdravila Yescarta.
- Ko je cevje napolnjeno, je treba celotno vsebino vreče zdravila Yescarta infundirati v 30 minutah s težnostno infuzijo ali s peristaltično črpalko.

Za podrobna navodila glede priprave, dajanja, nenamerne izpostavitve in odstranjevanja zdravila Yescarta glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na gentamicin (morebitni ostanek v sledih).

Upoštevati je treba kontraindikacije za kemoterapijo za uničenje limfocitov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje, izdelanih iz celic. Z namenom izboljšanja sledljivosti zdravila je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila ter ime bolnika in podatke hraniti 30 let po izteku roka uporabnosti zdravila.

Avtologna uporaba

Zdravilo Yescarta je namenjeno samo za avtologno uporabo in se pod nobenimi pogoji ne sme dajati drugim bolnikom. Pred infundiranjem je treba potrditi ujemanje bolnikove identitete z identifikacijskimi informacijami o bolniku na infuzijski vreči in kaseti zdravila Yescarta. Če se podatki na nalepki infuzijske vreče in kasete, specifični za bolnika, ne ujemajo z identifikacijskimi podatki bolnika, se zdravilo Yescarta ne sme infundirati.

Spremljanje po infundiranju

Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, nevroloških dogodkov in drugih toksičnosti. Zdravnik naj razmisli o hospitalizaciji prvih 10 dni po infundiranju ali ob prvih znakih/simptomih CRS in/ali nevroloških dogodkov. Po prvih 10 dneh po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.

Bolnikom je treba svetovati, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove in da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo znake ali simptome CRS ali nevrološke neželene učinke. Glede na resnost reakcije je treba spremljati vitalne znake in delovanje organov.

Razlogi za odložitev zdravljenja

Zaradi tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Yescarta, je treba z infundiranjem počakati, če se pri bolniku pojavi katero od naslednjih stanj:

- Nerazrešeni resni neželeni učinki (zlasti reakcije, povezane s pljuči ali srcem, ali hipotenzija), vključno z učinki zaradi predhodnih kemoterapij.
- Aktivna neobvladana okužba.
- Aktivna bolezen presadka proti gostitelju (GVHD, *Graft Versus Host Disease*).

Serološko testiranje

Presejanje za HBV, HCV in HIV je treba izvesti pred odvzemom celic za izdelavo zdravila Yescarta (glejte poglavje 4.2).

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Yescarta, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Sočasna bolezen

Bolniki z aktivno boleznijo osrednjega živčnega sistema ali nezadostno ledvično, jetrno, pljučno ali srčno funkcijo so verjetno bolj ranljivi za posledice spodaj opisanih neželenih učinkov in potrebujejo dodatno pozornost.

Primarni limfom osrednjega živčnega sistema (OŽS)

Izkušenj z uporabo zdravila Yescarta pri bolnikih s primarnim limfomom OŽS ni. Zato razmerje med koristmi in tveganji zdravila Yescarta za to populacijo ni bilo dokazano.

Sindrom sproščanja citokinov

Pri skoraj vseh bolnikih se je pojavila določena stopnja CRS. Hud CRS, vključno s smrtno nevarnimi in smrtnimi reakcijami, so pri zdravlilu Yescarta opazili zelo pogosto, s časom do pojava od 1 do 12 dni v študiji ZUMA-1 in ZUMA-7 ter od 1 do 11 dni v študiji ZUMA-5 (glejte poglavje 4.8). CRS je treba obravnavati po presoji zdravnika, na podlagi klinične manifestacije pri bolniku in v skladu z algoritmom obravnave CRS, navedenim v preglednici 1. Za zmeren ali resen CRS, povezan z zdravilom Yescarta, so dajali zdravljenje na podlagi zaviralca receptorja interleukina-6 (IL-6), kot je tocilizumab.

Pred infundiranjem zdravila Yescarta mora biti na kraju samem na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba na bolnika. Zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (*European Medicines*

Agency shortage catalogue), mora biti v centru za zdravljenje namesto tocilizumaba zagotovljen dostop do ustreznih drugih ukrepov za zdravljenje CRS.

Bolnike je treba vsaj 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov CRS v usposobljeni klinični ustanovi. Po prvih 10 dnevih od infundiranja je treba bolnike spremljati po presoji zdravnika.

Bolnikom je treba svetovati, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove in da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo znake ali simptome CRS. Za lajšanje nekaterih simptomov CRS, ki se pojavljajo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so bili razviti algoritmi zdravljenja. Ti vključujejo uporabo tocilizumaba ali tocilizumaba in kortikosteroidov pri zmernem, hudem ali smrtno nevarnem CRS, kot je povzeto v preglednici 1. Bolniki, ki imajo CRS 2. ali višje stopnje (npr. hipotenzijo, neodzivnost na tekočine ali hipoksijo, zaradi katere je potrebna dodatna oksigenacija), je treba spremljati s stalno srčno teletetrijo in pulzno oksimetrijo. Za bolnike, ki imajo resen CRS, je treba razmisliti o izvedbi ehokardiograma za oceno srčne funkcije. Pri resnem ali življenje ogrožajočem CRS razmislite o podpornem zdravljenju z intenzivno nego.

Zdravila Yescarta se ne sme dajati bolnikom z aktivno okužbo ali vnetno boleznijo, dokler ta stanja ne izzvenijo.

Znano je, da je CRS povezan z okvaro delovanja končnega organa (npr. jeter, ledvic, srca in pljuč). Ob CRS se lahko pojavi tudi poslabšanje predhodnih patologij organov. Bolnike z zdravstveno pomembno okvaro delovanja srca je treba obravnavati po standardih intenzivne nege in razmisliti o ukrepih, kot je ehokardiografija.

Pri postavljanju diagnoze CRS je treba izključiti druge možne vzroke sistemskega vnetnega odziva, vključno z okužbo. V primeru febrilne nevtropenije je treba upoštevati možnost okužbe in jo zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, tekočinami in drugo podporno oskrbo, kot je zdravstveno indicirano.

Pri bolnikih s hudim ali neodzivnim CRS je treba pomisliti na sindrom hemofagocitne limfocitocitoze/aktivacije makrofagov (HLH/MAS, *Haemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome*).

Zdravilo Yescarta se širi in je obstojno po dajanju tocilizumaba in kortikosteroidov. Uporabe antagonistov tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) se ne priporoča za obravnavo CRS zaradi zdravila Yescarta.

Preglednica 1: Stopnje CRS in navodila za obravnavo

Stopnja CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
1. stopnja Simptome je treba zdraviti samo simptomatsko (npr. zvišana telesna temperatura, navzea, utrujenost, glavobol, mialgija, splošno slabo počutje).	Če se simptomi po 24 urah ne izboljšajo, ravnajte v skladu z navodili za 2. stopnjo.	n/s

Stopnja CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi
2. stopnja Za zdravljenje simptomov in dosego odziva je potrebno zmerno ukrepanje. Potreba po kisiku manj kot 40 % FiO ₂ ali hipotenzivni odziv na tekočine ali majhni odmerki enega od vazopresorjev ali toksičnost organov 2. stopnje ^b .	Dati je treba tocilizumab ^c 8 mg/kg intravensko v obdobju 1 ure (ne več kot 800 mg). Po potrebi se dajanje tocilizumaba ponovi vsakih 8 ur, če ni odziva na intravenske tekočine ali povečano dodajanja kisika. Omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju; skupaj največ 4 odmerke, če ni kliničnega izboljšanja znakov in simptomov CRS, oziroma če na drugi ali naslednji odmerek tocilizumaba ni odgovora, razmislite o drugih ukrepih za zdravljenje CRS.	Če v 24 urah po uvedbi tocilizumaba ni izboljšanja, ravnajte v skladu z navodili za 3. stopnjo.
3. stopnja Za zdravljenje simptomov in dosego odziva je potrebno agresivno ukrepanje. Potreba po kisiku 40 % FiO ₂ ali več ali hipotenzija, pri kateri so potrebni veliki odmerki ali več vazopresorjev, ali toksičnost organov 3. stopnje ali transaminitis 4. stopnje.	Kot 2. stopnja	Dajanje metilprednizolona 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali ustrezní odmerek deksametazona (npr. 10 mg intravensko vsakih 6 ur). Nadaljevati je treba s kortikosteroidi, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje. Če ni izboljšanja, ravnajte kot pri 4. stopnji (spodaj).
4. stopnja Smrtno nevarni simptomi. Potrebna uporaba ventilatorja ali kontinuirana venovenska hemodializa ali toksičnost organa 4. stopnje (brez transaminitisa).	Kot 2. stopnja	3 dni naj se daje metilprednizolon 1000 mg intravensko na dan; pri izboljšanju obravnava kot zgoraj. Če ni izboljšanja ali se stanje poslabša, razmislite o drugem imunosupresivu.

n/s = navedba ni smiselna/potrebna

a. Lee et al 2014.

b. Glejte preglednico 2 za obravnavo nevroloških neželenih učinkov.

c. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tocilizumab.

Nevrološki neželeni učinki

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so zelo pogosto opazili hude nevrološke neželene učinke, znane tudi kot sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS, *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*), ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčnega sistema v anamnezi, kot so epileptični napadi ali cerebrovaskularna ishemija, je tveganje lahko večje. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so poročali o smrtnih in resnih primerih možganskega edema. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov nevroloških neželenih učinkov (preglednica 2). Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsaj dnevno spremljati glede znakov in simptomov nevrološke toksičnosti/ICANS v usposobljeni klinični ustanovi. Po prvih 10 dneh po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika. Bolnikom je treba svetovati, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove in da naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi nevrološke toksičnosti/ICANS. Glede na resnost reakcije je treba spremljati vitalne znake in delovanje organov.

Bolnike, pri katerih se pojavijo znaki nevrološke toksičnosti/ICANS 2. ali višje stopnje, je treba spremljati s stalno srčno teletetrijo in pulzno oksimetrijo. Pri resnih ali življenje ogrožajočih nevroloških toksičnostih je treba uvesti podporno zdravljenje z intenzivno nego. Pri neželenih reakcijah 2. stopnje ali več je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom kot profilaksi pred epileptičnimi napadi. Za lajšanje nevroloških neželenih učinkov, ki se pojavljajo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so bili razviti algoritmi zdravljenja. Ti vključujejo uporabo

tocilizumaba (pri sočasnem CRS) in/ali kortikosteroidov pri zmernih, hudih ali smrtno nevarnih nevroloških neželenih učinkih, kot je povzeto v preglednici 2.

Preglednica 2: Stopnje nevroloških neželenih učinkov/ICANS in navodila za obravnavo

Ocena stopnje	Sočasen CRS	Brez sočasnega CRS
2. stopnja	Dajanje tocilizumaba v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Če v 24 urah po uvedbi tocilizumaba ni izboljšanja, se daje deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur, če bolnik ne jemlje drugih kortikosteroidov. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje.	Vsakah 6 ur naj se daje deksametazon 10 mg intravensko. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje.
	Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam).	
3. stopnja	Dajanje tocilizumaba v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Poleg tega se daje deksametazon 10 mg intravensko s prvim odmerkom tocilizumaba, odmerek pa se vsakih 6 ur ponovi. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje.	Vsakah 6 ur naj se daje deksametazon 10 mg intravensko. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje.
	Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam).	
4. stopnja	Dajanje tocilizumaba v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Dajanje metilprednizolona 1.000 mg intravensko na dan s prvim odmerkom tocilizumaba, nato pa se 2 dni nadaljuje z metilprednizolonom 1.000 mg intravensko na dan; pri izboljšanju obravnava kot zgoraj. Če ni izboljšanja, razmislite o intravenskem dajanju 1000 mg metilprednizolona 3-krat na dan ali alternativnem zdravljenju. ^a	3 dni naj se daje metilprednizolon 1.000 mg intravensko na dan; pri izboljšanju obravnava kot zgoraj. Če ni izboljšanja, razmislite o intravenskem dajanju 1000 mg metilprednizolona 3-krat na dan ali alternativnem zdravljenju. ^a
	Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam).	

a. Alternativno zdravljenje vključuje (med drugim): anakinro, siltuksimab, ruksolitini, ciklofosamid, IVIG in ATG.

Okužbe in febrilna nevtropenija

Pri uporabi zdravila Yescarta so zelo pogosto opazili resne okužbe (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužb pred infundiranjem zdravila Yescarta, med njim in po njem, ter jih ustrezno zdraviti. V skladu s standardnimi smernicami ustanove je treba profilaktično dajati protimikrobna snovi učinkovine.

Pri bolnikih so po infundiranju zdravila Yescarta opazili febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8), ki je lahko sočasna s CRS. V primeru febrilne nevtropenije je treba upoštevati možnost okužbe in jo zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, tekočinami in drugo podporno oskrbo, kot je zdravstveno indicirano.

Reaktivacija HBV

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, usmerjenimi proti B-celicam, se lahko pojavi reaktivacija HBV, ki v nekaterih primerih povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt. Presejanje za HBV, HCV in HIV je treba izvesti pred odvzemom celic za izdelavo zdravila Yescarta.

Dolgotrajne citopenije

Pri bolnikih lahko citopenija vztraja več tednov po kemoterapiji za uničenje limfocitov ter infundiranju zdravila Yescarta. Dolgotrajne citopenije 3. ali višje stopnje so se po infundiranju zdravila Yescarta pojavile zelo pogosto in so vključevale trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta je treba spremljati krvno sliko.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z zdravilom Yescarta, se lahko pojavi B-celična aplazija, ki vodi v hipogamaglobulinemijo. Hipogamaglobulinemija je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Yescarta, opažena zelo pogosto. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta je treba spremljati ravni imunoglobulinov in stanje obvladovati s pomočjo preventivnih ukrepov proti okužbam, antibiotične profilakse in nadomeščanja imunoglobulinov.

Preobčutljivostne reakcije

Pri infundiranju zdravila Yescarta se lahko pojavijo alergijske reakcije. Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, so lahko posledica DMSO ali rezidualnega gentamicina v zdravilu Yescarta.

Sekundarna maligna obolenja

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, se lahko razvijejo sekundarna maligna obolenja. Potrebno je doživljenjsko spremljanje bolnikov glede pojava sekundarnih malignih obolenj. V primeru pojava sekundarnega malignega obolenja se je treba povezati s podjetjem za pridobitev navodil o vzorcih, ki jih je treba pri bolniku odvzeti za testiranje.

Sindrom tumorske lize (TLS, *Tumour Lysis Syndrome*)

Občasno so opazili TLS, ki je lahko resen. Za zmanjšanje tveganja za TLS morajo bolniki s povečanimi vrednostmi sečne kisline ali velikim tumorskim bremenom pred infundiranjem zdravila Yescarta dobiti alopurinol ali drugo profilakso. Spremljati je treba pojav znakov in simptomov TLS in pojav obravnavati po standardnih smernicah.

CD19-negativna bolezen

Izkušnje z zdravljenjem z zdravilom Yescarta pri bolnikih, izpostavljenih predhodni terapiji, usmerjeni proti CD19, so omejene. Zdravila Yescarta se ne priporoča pri bolnikih s ponovljeno CD19-negativno boleznijo po predhodnem zdravljenju proti CD19.

O CD19-negativnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, je malo podatkov, zato je mogoče, da imajo CD19-negativni bolniki v primerjavi s CD19-pozitivnimi bolniki manj koristi. Bolniki s CD19-negativnim statusom, določenim z imunohistokemijo, lahko še vseeno izražajo CD19 in je celo dokazano, da jim lahko zdravljenje z zdravilom Yescarta koristi. Treba je upoštevati morebitna tveganja in koristi v povezavi z zdravljenjem CD19-negativnih bolnikov z zdravilom Yescarta.

Dolgoročno spremljanje

Pričakuje se, da bodo bolniki vključeni v register in da jih bodo v sklopu registra spremljali za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Yescarta.

Pomožne snovi (natrij)

To zdravilo vsebuje 300 mg natrija na infuzijsko vrečo, kar je enako 15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Yescarta niso izvedli.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Yescarta ali po njem niso preučili. Iz previdnostnih razlogov se cepljenje z živimi virusnimi cepivi ne priporoča najmanj 6 tednov pred začetkom kemoterapije za uničenje limfocitov, med zdravljenjem z zdravilom Yescarta in do imunskega okrevanja po zdravljenju z zdravilom Yescarta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Yescarta je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti.

Za informacije glede potrebne učinkovite kontracepcije pri bolnicah, ki prejmejo kemoterapijo za uničenje limfocitov, glejte navodila za predpisovanje kemoterapije za uničenje limfocitov.

Podatkov o izpostavljenosti ni dovolj, da bi lahko podali priporočilo glede dolžine uporabe kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Yescarta.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Yescarta pri nosečnicah ni. Študij o vplivu zdravila Yescarta na sposobnost razmnoževanja in razvoj na živalih, v katerih bi ocenili, ali zdravilo lahko škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnicah (glejte poglavje 5.3), niso izvedli.

Ni znano, ali se lahko zdravilo Yescarta prenaša na plod. Na podlagi mehanizma delovanja lahko transducirane celice povzročijo toksičnost za plod, vključno z B-celično limfocitopenijo, če prehajajo skozi placento. Zdravila Yescarta se zato ne priporoča pri ženskah, ki so noseče, ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Nosečnicam je treba svetovati o možnih tveganjih za plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Yescarta se je treba posvetovati z zdravnikom, ki vodi zdravljenje.

Razmisliti je treba o oceni ravni imunoglobulina in B-celic pri novorojenčkih mater, zdravljenih z zdravilom Yescarta.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Yescarta izloča v materino mleko ali prenaša na dojenega otroka. Doječe matere je treba poučiti o možnih tveganjih za dojenega otroka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih zdravila Yescarta na plodnost ni. Učinkov na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah niso ugotavljali v študijah na živalih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yescarta ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih nevroloških dogodkov, vključno s spremenjenim duševnim stanjem ali epileptičnimi napadi, bolniki vsaj 8 tednov po infundiranju, ali dokler nevrološki neželeni učinki ne izzvenijo, ne smejo voziti in upravljati nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti, opisani v tem poglavju, temeljijo na podlagi skupno 397 odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta v treh multicentričnih ključnih kliničnih študijah (ZUMA-1, ZUMA-5 in ZUMA-7) in izkušenj v obdobju trženja. Neželeni učinki so neželeni dogodki iz ključnih kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja, ki so jih po medicinski oceni razumno pripisali aksicabtagen ciloleucelu.

DLBCL, PMBCL in DLBCL zaradi folikularnega limfoma, ki se je ponovil po dveh ali več vrstah sistemskega zdravljenja ali se ni odzival nanje

Podatki o varnosti iz študije ZUMA-1 odražajo izpostavljenost zdravilu Yescarta v študiji faze 1/2, v kateri je 108 bolnikov prejelo CAR-pozitivne T-celice, na osnovi priporočenega odmerka glede na telesno maso. Opisani so podatki iz 54-mesečne analize spremljanja, kjer je bila mediana dejanskega trajanja spremljanja 23,5 meseca (razpon: 0,3 do 68,2 meseca).

Najpomembnejši in najpogostejši neželeni učinki so bili CRS (93 %), encefalopatija (60 %) in okužbe (40 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 51 % bolnikov. Najpogostejši (≥ 5 %) resni neželeni učinki so vključevali encefalopatijo (22 %), okužbe z neugotavljenimi povzročitelji (15 %), bakterijsko okužbo (6 %), virusno okužbo (6 %), febrilno nevtropenijo (5 %) in zvišano telesno temperaturo (5 %).

Najpogostejši (≥ 5 %) nehematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali encefalopatijo (31 %), okužbe z neugotavljenimi povzročitelji (19 %), CRS (11 %), bakterijsko okužbo (9 %), delirij (6 %), hipertenzijo (6 %), hipotenzijo (6 %), zvišano vrednost transaminaz (6 %) in virusno okužbo (6 %). Najpogostejši hematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali limfopenijo (99 %), levkopenijo (96 %), nevtropenijo (94 %), anemijo (65 %) in trombocitopenijo (56 %).

DLBCL in HGBL, ki se ponovi v 12 mesecih po zaključku prve vrste kemoimunoterapije ali se ne odziva nanjo

Podatki o varnosti iz študije ZUMA-7 odražajo izpostavljenost zdravilu Yescarta v študiji faze 3, v kateri je 170 bolnikov prejelo CAR-pozitivne T-celice, na osnovi priporočenega odmerka glede na telesno maso. Opisani so podatki iz analize, kjer je bila mediana dejanskega trajanja spremljanja 23,2 meseca (razpon: 1,5 do 41,3 meseca).

Najpomembnejši in najpogostejši neželeni učinki so bili CRS (92 %), encefalopatija (49 %) in okužbe (45 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 54 % bolnikov. Najpogostejši (≥ 5 %) resni neželeni učinki so vključevali CRS (17 %), encefalopatijo (16 %), okužbe z neugotavljenimi povzročitelji (8 %), zvišano telesno temperaturo (6 %) in virusno okužbo (5 %).

Najpogostejši (≥ 5 %) nehematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali encefalopatijo (19 %), okužbe z neugotavljenimi povzročitelji (8 %), CRS (6 %) in bakterijsko okužbo (5 %). Najpogostejši hematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali limfopenijo (99 %), levkopenijo (95 %), nevtropenijo (94 %), anemijo (41 %) in trombocitopenijo (26 %).

Folikularni limfom po treh ali več vrstah sistemskega zdravljenja

Podatki o varnosti iz študije ZUMA-5 odražajo izpostavljenost zdravilu Yescarta v študiji faze 2, v kateri je 119 bolnikov s ponovljenim/neodzivnim FL prejelo CAR-pozitivne T-celice, na osnovi priporočenega odmerka glede na telesno maso. Opisani so podatki iz 24-mesečne analize spremljanja, kjer je bila mediana dejanskega trajanja spremljanja 25,9 meseca (razpon: 0,3 do 44,3 meseca).

Najpomembnejši in najpogostejši neželeni učinki so bili CRS (77 %), okužbe (59 %) in encefalopatija (47 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 45 % bolnikov. Najpogostejši ($\geq 5\%$) resni neželeni učinki so vključevali encefalopatijo (16 %), okužbe z neugotavljenimi povzročitelji (12 %), CRS (12 %) in bakterijsko okužbo (5 %).

Najpogostejši ($\geq 5\%$) nehematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali encefalopatijo (14 %), okužbe z neugotavljenimi povzročitelji (11 %), CRS (6 %) in bakterijsko okužbo (5 %). Najpogostejši hematološki neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali limfopenijo (99 %), levkopenijo (94 %), nevtropenijo (92 %), trombocitopenijo (34 %) in anemijo (33 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, so bili ugotovljeni pri bolnikih, izpostavljenih zdravilu Yescarta v študijah ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) in ZUMA-7 (n = 170), in iz poročil iz obdobja trženja. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, ugotovljeni pri zdravilu Yescarta*

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		
	Zelo pogosti	okužbe z neugotavljenimi povzročitelji virusna okužba bakterijska okužba
	Pogosti	glivična okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	Zelo pogosti	febrilna nevtropenija [#] nevtropenija [#] limfopenija [#] levkopenija [#] anemija [#] trombocitopenija [#]
	Pogosti	koagulopatija ^a
Bolezni imunskega sistema		
	Zelo pogosti	sindrom sproščanja citokinov zmanjšana raven imunoglobulinov ^b
	Pogosti	preobčutljivost
	Občasni	hemofagocitna limfohistiocitoza ^{**}
Presnovne in prehranske motnje		
	Zelo pogosti	hiponatriemija [#] hipofosfatemija [#] hiperurikemija ^{****} hiperglikemija [#] zmanjšan apetit ^c
	Pogosti	hipokaliemija [#] hipokalcemija [#] hipoalbuminemija [#] dehidracija ^d zmanjšanje telesne mase
Psihiatrične motnje		
	Zelo pogosti	delirij ^c nespečnost
	Pogosti	anksioznost afektivna motnja ^f
Bolezni živčevja		

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	Zelo pogosti	encefalopatija ^g tremor ^h glavobol ⁱ omotica ^j
	Pogosti	ataksija ^k epileptični napadi, vključno z epileptičnim statusom hemipareza obrazna paraliza ^l periferna nevropatija ^m mioklonus
	Občasni	kvadriplegija edem hrbtenjače mielitis diskalkulija
Srčne bolezni		
	Zelo pogosti	tahikardija ⁿ aritmija ^o
	Pogosti	zastoj srca srčno popuščanje ^p
Žilne bolezni		
	Zelo pogosti	hipotenzija ^q hipertenzija
	Pogosti	tromboza ^r
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	Zelo pogosti	kašelj ^s
	Pogosti	dihalna odpoved ^t hipoksija ^u plevralni izliv pljučni edem dispneja ^v vnetje nosne sluznice ^w
Bolezni prebavil		
	Zelo pogosti	bruhanje driska ^x zaprtje bolečine v trebuhu ^y navzea
	Pogosti	disfagija ^z suha usta ^z
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
	Zelo pogosti	povišana raven transaminaz ^{aa}
	Pogosti	hiperbilirubinemija ^{bb}
Bolezni kože in podkožja		
	Zelo pogosti	izpuščaj ^{cc}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
	Zelo pogosti	motorična disfunkcija ^{dd} mišično-skeletne bolečine ^{ee}
	Občasni	rabdimioliza
Bolezni sečil		
	Pogosti	ledvična okvara ^{ff}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura ^{gg} edem ^{hh} utrujenost ⁱⁱ mrzlica
	Pogosti	bolečine
	Občasni	sindrom disfunkcije več organov
Očesne bolezni		
	Pogosti	motnje vida ^{jj}

- * Neželjeni učinki zdravila so bili ugotovljeni v združeni analizi 397 odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta v študijah ZUMA-1, ZUMA-5 in ZUMA-7 ter iz izkušenj v obdobju trženja.
- ** O hemofagocitni limfocitocitozi so poročali ob prisotnosti CRS.
- *** Hiperurikemija je bila ugotovljena na podlagi skupne analize 227 odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta v študijah ZUMA-1 in ZUMA-5.
- **** O disfagiji so poročali ob prisotnosti nevrološke toksičnosti in encefalopatije.
- # Pogostnost temelji na laboratorijskem parametru 3. ali višje stopnje.
- a. Koagulopatija vključuje koagulopatijo, zmanjšan fibrinogen v krvi, diseminirano intravaskularno koagulacijo, hipofibrinogenemijo, povečano mednarodno normalizirano razmerje, zmanjšano raven protrombina, podaljšan protrombinski čas
- b. Zmanjšana raven imunoglobulinov vključuje znižano raven imunoglobulina G v krvi, hipogamaglobulinemijo
- c. Zmanjšana apetit vključuje zmanjšana apetit, hipofagijo
- d. Dehidracija vključuje dehidracijo, hipovolemijo
- e. Delirij vključuje delirij, vznemirjenost, blodnjo, dezorientacijo, halucinacije, nemir
- f. Afektivna motnja vključuje impulzivno vedenje, spremenjeno razpoloženje, depresija, napad panike
- g. Encefalopatija vključuje encefalopatijo, agrafijo, spremenjeno stanje zavesti, amnezijo, afazijo, afonijo, apraksijo, kognitivne motnje, stanje zmedenosti, zmanjšano stopnjo zavesti, motnje pozornosti, dizartrijo, disgrafijo, diskinezijo, dispraksijo, hipersomnijo, sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami, letargijo, levkoencefalopatijo, izgubo zavesti, motnje spomina, duševno prizadetost, spremembe v duševnem stanju, metabolično encefalopatijo, nevrotoksičnost, počasen govor, somnolenco, motnje govora, stupor, toksično encefalopatijo
- h. Tremor vključuje tremor, titubacijo glave
- i. Glavobol vključuje glavobol, nelagodje v glavi, tenzijski glavobol
- j. Omotica vključuje omotico, posturalno omotico, predsinkopo, sinkopo, vrtoglavico
- k. Ataksija vključuje ataksijo, motnjo ravnotežja, motnjo hoje
- l. Obrazna paraliza vključuje obrazno paralizo, obrazno parezo
- m. Periferna nevropatija vključuje periferno nevropatijo, alodinijo, cervikalno radikulopatijo, hiperestezijo, hipoestezijo, lumbalno radikulopatijo, parestezijo, periferno senzorično nevropatijo, paralizo peronealnega živca
- n. Tahikardija vključuje tahikardijo, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, sinusno tahikardijo
- o. Aritmija vključuje aritmijo, atrijsko fibrilacijo, atrijsko undulacijo, atrioventrikularni blok, bradikardijo, desnokračni blok, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, ekstrasistole, povišan srčni utrip, nepravilen srčni utrip, sinusno bradikardijo, supraventrikularne ekstrasistole, supraventrikularno tahikardijo, ventrikularno aritmijo, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularno tahikardijo
- p. Srčno popuščanje vključuje srčno popuščanje, akutno odpoved levega prekata, zmanjšanje iztisnega deleža, stresno kardiomiopatijo
- q. Hipotenzija vključuje hipotenzijo, sindrom kapilarne prepustnosti, diastolično hipotenzijo, hipoperfuzijo, ortostatsko hipotenzijo
- r. Tromboza vključuje trombozo, trombozo aksilarne vene, trombozo brahiocefalne vene, globoko vensko trombozo, okluzijo pripomočka, embolijo, trombozo jugularne vene, periferno embolijo, periferno ishemijo, pljučno embolijo, trombozo vranične vene, trombozo v pripomočku
- s. Kašelj vključuje kašelj, produktivni kašelj, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti
- t. Dihalna odpoved vključuje dihalno odpoved, akutno dihalno odpoved
- u. Hipoksija vključuje hipoksijo, zmanjšano nasičenost s kisikom
- v. Dispneja vključuje dispnejo, dispnejo ob naporu
- w. Vnetje nosne sluznice vključuje alergijski rinitis, rinorejo
- x. Driska vključuje drisko, kolitis, enteritis
- y. Bolečine v trebuhu vključujejo bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost v trebuhu, dispesijo, nelagodje v epigastriju
- z. Suha usta vključujejo suha usta, suhe ustnice
- aa. Povišana raven transaminaz vključuje povišano raven transaminaz, povišano raven alanin aminotransferaze, povišano raven aspartat aminotransferaze, povišano raven jetrnih encimov, hipertransaminazemijo
- bb. Povečana hiperbilirubinemija vključuje hiperbilirubinemijo, povečano raven bilirubina v krvi
- cc. Izpuščaj vključuje izpuščaj, izpuščaj na mestu apliciranja, dermatitis, alergijski dermatitis, bulozni dermatitis, eritem, pruritus, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, pustularni izpuščaj, urtikarijo
- dd. Motorična disfunkcija vključuje motorično disfunkcijo, nehoteno krčenje mišic, togost mišic, mišične krče, mišično spastičnost, mišično napetost, zategnjenost mišic, trzanje mišic, mišično oslabelost
- ee. Mišično-skeletne bolečine vključujejo mišično-skeletno bolečino, artralgijsko, artritis, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v bokih, bolečine v dimljah, mišično-skeletne bolečine v prsih, mialgijo, bolečine v vratu, osteoartritis, bolečine v okončinah
- ff. Okvara ledvic vključuje akutno poškodbo ledvic, zvišanje kreatinina v krvi, odpoved ledvic
- gg. Zvišana telesna temperatura vključuje hipertermijo, pireksijo
- hh. Edem vključuje edem, edem obraza, generalizirani edem, lokalizirani edem, genitalni edem, periferni edem, periferno otekanje, otekanje
- ii. Utrujenost vključuje utrujenost, astenijo, zmanjšano aktivnost, slabo počutje
- jj. Motnje vida vključujejo motnje vida, hemianopijo, zamegljen vid, zmanjšano ostrina vida

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

V študijah ZUMA-1 in ZUMA-7 se je CRS pojavil pri 92 % bolnikov. Osem odstotkov (8 %) bolnikov je imelo CRS 3. ali višje stopnje (huda oblika, smrtno nevaren in smrten). Mediani čas do pojava je bil 3 dni (razpon: od 1 do 12 dni), mediani čas trajanja pa je bil 7 dni (razpon: od 2 do 58 dni). Devetindevetdeset odstotkov (99 %) bolnikov je po CRS okrevalo. Pri bolnikih, zdravljenih s standardno oskrbo (SOCT – standard of care therapy) v študiji ZUMA-7, niso poročali o CRS.

V študiji ZUMA-5 se je CRS pojavil pri 77 % bolnikov. Šest odstotkov (6 %) bolnikov je imelo CRS 3. ali višje stopnje (huda oblika, smrtno nevaren in smrten). Mediani čas do pojava je bil 4 dni (razpon: od 1 do 11 dni), mediani čas trajanja pa je bil 6 dni (razpon: od 1 do 27 dni). Devetindevetdeset odstotkov (99 %) bolnikov je po CRS okrevalo.

Najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %), ki so lahko povezani s CRS, so vključevali pireksijo (89 %), hipotenzijo (50 %), tahikardijo (47 %), mrzlico (30 %) in hipoksijo (24 %). Resni neželeni učinki, ki so lahko povezani s CRS, so vključevali pireksijo (12 %), hipotenzijo (5 %), hipoksijo (3 %), aritmijo (3 %), srčno popuščanje (2 %), utrujenost (2 %), glavobol (2 %), tahikardijo (2 %), zastoj srca (1 %), dispnejo (1 %) in tahipnejo (1 %). Za spremljanje in navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Nevrološki neželeni učinki

V študiji ZUMA-1 in ZUMA-7 so se nevrološki neželeni učinki pojavili pri 63 % bolnikov. Petindvajset odstotkov (25 %) bolnikov je imelo neželene učinke 3. ali višje stopnje (hude ali smrtno nevarne). Nevrološke toksičnosti so se pojavile v prvih 7 dneh po infundiranju pri 75 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 6 dni (razpon od 1 do 133 dni). Mediani čas trajanja je bil 10 dni, učinki pa so izzveneli pri 66 % bolnikov v 3 tednih po infundiranju.

V študiji ZUMA-5 so se nevrološki neželeni učinki pojavili pri 57 % bolnikov. Šestnajst odstotkov (16 %) bolnikov je imelo neželene učinke 3. ali višje stopnje (hude ali smrtno nevarne). Nevrološke toksičnosti so se pojavile v prvih 7 dneh po infundiranju pri 65 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 7 dni (razpon od 1 do 177 dni). Mediani čas trajanja je bil 14 dni, učinki pa so izzveneli pri 60 % bolnikov v 3 tednih po infundiranju.

Najpogostejši (≥ 5 %) nevrološki neželeni učinki so vključevali encefalopatijo (51 %), tremor (28 %) in delirij (14 %). Pri bolnikih so poročali o resnih nevroloških neželenih učinkih, vključno z encefalopatijo (18 %), tremorjem (2 %), delirijem (2 %), hemiparezo (1 %) in epileptičnimi napadi (1 %). V študiji ZUMA-7 so poročali o encefalopatiji pri 49 %, o tremorju pa pri 25 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta, v primerjavi z 8 % oziroma 1 % bolnikov, zdravljenih s SOCT.

O drugih nevroloških neželenih učinkih so v kliničnih preskušanjih poročali z manjšo pogostostjo in so vključevali disfagijo (3 %), mielitis (0,2 %) in kvadriplegijo (0,2 %).

Za spremljanje in navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Febrilna nevtropenija in okužbe

Febrilno nevtropenijo so opazili pri 10 % bolnikov po infundiranju zdravila Yescarta. Okužbe so se pojavile pri 48 % bolnikov. Okužbe 3. ali višje stopnje (hude, življenje ogrožajoče ali usodne) so se pojavile pri 19 % bolnikov. Okužbe 3. ali višje stopnje zaradi neugotovljenega povzročitelja, bakterijske in virusne okužbe so se pojavile pri 12 %, 6 % oz. 5 % bolnikov. Najpogostejše mesto okužbe z neugotovljenim povzročiteljem so bila dihala. V študiji ZUMA-7 so o febrilni nevtropeniji poročali pri 2 %, o virusni okužbi pa pri 16 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta, v primerjavi s 27 % oziroma 5 % bolnikov, zdravljenih s SOCT. Za spremljanje in navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Dolgotrajne citopenije

Nevtropenija (vključno s febrilno nevtropenijo), anemija in trombocitopenija 3. ali višje stopnje so se pojavile pri 68 %, 31 % oz. 23 % bolnikov. Dolgotrajna (ki je še vedno vztrajala na 30. dan ali je nastopila na 30. dan ali po tem) nevtropenija, trombocitopenija in anemija 3. ali višje stopnje se je pojavila pri 26 %, 12 % oz. 6 % bolnikov. V študiji ZUMA-1 so se ob času 24-mesečne analize spremljanja nevtropenija, trombocitopenija in anemija 3. ali višje stopnje, ki je vztrajala tudi po 93. dnevu, pojavile pri 11 %, 7 % oz. 3 % bolnikov. V študiji ZUMA-7 so o nevtropeniji 3. ali višje stopnje poročali pri 94 %, o trombocitopeniji 3. ali višje stopnje pa pri 26 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta, v primerjavi z 51 % oziroma 63 % bolnikov, zdravljenih s SOCT. Za navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Hipogamaglobulinemija

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta. V študiji ZUMA-1 je skupno 36 (33 %) od 108 bolnikov ob času analize po 54 mesecih prejelo intravensko imunoglobulinsko zdravljenje, 28 (16 %) od 170 bolnikov v študiji ZUMA-7 je ob času analize po 23,2 meseca prejelo intravensko imunoglobulinsko zdravljenje, v študiji ZUMA-5 pa je 33 (28 %) od 119 preiskovancev prejelo intravensko imunoglobulinsko zdravljenje ob času 24-mesečne analize spremljanja. V študiji ZUMA-7 so o zmanjšani ravni imunoglobulinov poročali pri 11 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta, v primerjavi z 1 % bolnikov, zdravljenih s SOCT. Za navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Imunogenost zdravila Yescarta so ocenili z uporabo encimsko-immunskega testa (ELISA) za zaznavanje vezave protiteles proti FMC63, protiteles, ki nastanejo iz anti-CD19 CAR. Enajst od 278 bolnikov (4 %) je bilo pred zdravljenjem z zdravilom Yescarta pozitivnih na protitelesa anti-FMC63 v študiji ZUMA-1 in ZUMA-7, 1 bolnik (1 %) v študiji ZUMA-7, ki je imel pred zdravljenjem negativen rezultat testa, pa je imel pri presejalnem testu ELISA po zdravljenju pozitiven rezultat. Rezultati potrditvenega celičnega testa, ki je uporabil pravilno zvit in izražen zunajcelični del CAR (ScFv, tečaj (hinge) in vezni člen (linker)), so pokazali, da so bili vsi bolniki, zdravljeni z zdravilom Yescarta, ki so imeli pozitiven rezultat presejalnega testa ELISA, ob vseh časovnih točkah testiranja negativni na protitelesa. Dokazov o vplivu na kinetiko začetnega širjenja in obstojnost zdravila Yescarta ter na varnost ali učinkovitost zdravila Yescarta pri teh bolnikih ni. V študiji ZUMA-5 je bilo 13 od 116 bolnikov (11 %) pred zdravljenjem z zdravilom Yescarta pozitivnih na protitelesa s presejalnim testom ELISA, 2 preiskovanca, ki sta imela negativne rezultate pred zdravljenjem, pa sta imela po zdravljenju pozitivne rezultate. Rezultati potrditvenega celičnega testa so pokazali, da so bili vsi bolniki, zdravljeni z zdravilom Yescarta, ki so imeli pozitiven rezultat ELISA, negativni na protitelesa pred zdravljenjem, med njim in po njem.

Posebna populacija

Izkušnje z zdravilom Yescarta pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejene. Na splošno sta bili varnost in učinkovitost pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in pri bolnikih, starih < 65 let, zdravljenih z zdravilom Yescarta, podobni. Izidi med bolniki s statusom 0 in 1 po *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) in po spolu so bili skladni.

Izkušnje v obdobju trženja

Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja, vključujejo epileptični status (0,3 %), edem hrbtenjače in ICANS.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o znakih prevelikega odmerjanja zdravila Yescarta ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti novotvorbam, druga zdravila proti novotvorbam, oznaka ATC: L01XX70

Mehanizem delovanja

Zdravilo Yescarta, umetno proizvedeno avtologno T-celično zdravilo za imunoterapijo, se veže na rakave celice, ki izražajo CD19, in na normalne B-celice. Ko anti-CD19 CAR T-celice reagirajo s ciljnim celicami, ki izražajo CD19, kostimulativne domene CD28 in CD3-zeta aktivirajo navzdolne signalne kaskade, kar pri T-celicah povzroči aktivacijo, proliferacijo, pridobitev efektorske funkcije ter izločanje vnetnih citokinov in kemokinov. To sosledje dogodkov povzroči apoptozo in nekrozo ciljnih celic, ki izražajo CD19.

Farmakodinamični učinki

Po infundiranju zdravila Yescarta so bili farmakodinamični odzivi ocenjeni z merjenjem prehodnega povišanja ravni citokinov, kemokinov in drugih molekul v krvi v 4-tedenskem intervalu. Analizirali so ravni citokinov in kemokinov, kot so IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ in IL2R α . Največje zvišanje so opazili v prvih 14 dneh po infundiranju, ravni pa so se na izhodiščne običajno vrnile v 28 dneh.

Analize, opravljene za ugotavljanje povezave med ravnimi citokina in pojavnostjo CRS ali nevroloških dogodkov, so pokazale, da so v študiji ZUMA-1, ZUMA-5 in ZUMA-7 višje ravni več imunomodulacijskih in provnetnih analitov po infundiranju (najvišja raven in AUC v 1. mesecu) korelirale z nevrološkimi neželenimi dogodki 3. ali višje stopnje in CRS 3. ali višje stopnje.

Zaradi učinka zdravila Yescarta na ciljno mesto zunaj tumorja se po zdravljenju pričakuje obdobje B-celične aplazije. Ob izhodišču je bilo med 73 bolniki v študiji ZUMA-1 z vzorci, ki jih je bilo mogoče oceniti, pri 40 % mogoče zaznati B-celice; B-celično aplazijo, ki so jo ob izhodišču opazili pri večini bolnikov, so pripisali predhodnim zdravljenjem. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta se je delež bolnikov, pri katerih je bilo mogoče zaznati B-celice, zmanjšal: v 3. mesecu je bilo B-celice mogoče zaznati pri 20 % bolnikov, v 6. mesecu pa je bilo B-celice mogoče zaznati pri 22 % bolnikov. Začetek obnavljanja B-celic so prvič opazili v 9. mesecu, ko je bilo B-celice mogoče zaznati pri 56 % bolnikov. Ta trend obnavljanja B-celic se je s časom nadaljeval, saj bilo v 18. mesecu B-celice mogoče zaznati pri 64 % bolnikov, v 24. mesecu je bilo B-celice mogoče zaznati pri 77 % bolnikov. Ob izhodišču je bilo med 141 bolniki v študiji ZUMA-7 z vzorci, ki jih je bilo mogoče oceniti, pri 57 % mogoče zaznati B-celice. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta se je delež bolnikov, pri katerih je bilo mogoče zaznati B-celice, zmanjšal: v 3. mesecu je bilo B-celice mogoče zaznati pri 38 % bolnikov, v 6. mesecu pa je bilo B-celice mogoče zaznati pri 41 % bolnikov. Začetek obnavljanja B-celic so prvič opazili v 9. mesecu, ko je bilo B-celice mogoče zaznati pri 58 % bolnikov. Ta trend obnavljanja B-celic se je s časom nadaljeval, saj bilo v 18. mesecu B-celice mogoče zaznati pri 64 % bolnikov, v 24. mesecu pa je bilo B-celice mogoče zaznati pri 84 % bolnikov. V študiji ZUMA-5 je bilo med 113 bolniki s FL z vzorci, ki jih je bilo mogoče ob izhodišču oceniti, B-celice mogoče zaznati pri 75 % bolnikov. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta se je delež bolnikov, pri katerih je bilo mogoče zaznati B-celice, zmanjšal: v 3. mesecu je bilo B-celice mogoče zaznati pri 40 % bolnikov. Sčasoma je bilo opaženo obnavljanje B-celic, pri čemer je bilo v 24. mesecu B-celice mogoče zaznati pri 61 % bolnikov. Bolnikov, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni, ni bilo treba spremljati, zato je bila večina bolnikov z vzorci, ki jih je bilo mogoče oceniti, odzivnih na zdravljenje.

Klinična učinkovitost in varnost

DLBCL, PMBCL in DLBCL zaradi folikularnega limfoma, ki se je ponovil po dveh ali več vrstah sistemskega zdravljenja ali se ni odzival nanje. (ZUMA-1)

Z zdravilom Yescarta je bilo skupaj zdravljenih 108 bolnikov v odprti, multicentrični študiji 1./2. faze z enim krakom pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim, agresivnim B-celičnim NHL. Učinkovitost je temeljila na 101 bolniku v 2. fazi, vključno s histološko potrjenim difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL) (N = 77), primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL) (N = 8) ali DLBCL, ki nastane iz folikularnega limfoma (N = 16), na podlagi razvrstitve SZO 2008. DLBCL in ZUMA-1 sta vključevala bolnike z DLBCL NOS, drugimi podtipi DLBCL in HGBL na podlagi razvrstitve SZO 2016. Pri 47 bolnikih je bilo mogoče oceniti status MYC, BCL-2 in BCL-6. Pri 30 bolnikih je bilo ugotovljeno, da imajo dvojno ekspresijo DLBCL (čezmerna ekspresija beljakovin MYC in BCL-2); pri 5 bolnikih je bilo ugotovljeno, da imajo HGBL s preureditvijo genov v MYC, BCL-2 ali BCL-6 (»double-hit« in »triple-hit« limfom); in pri 2 je bilo ugotovljeno, da imata HGBL, ki ni drugače opredeljen. Pri 66 bolnikih je bilo mogoče oceniti razvrstitev celice, iz katere se je limfom razvil (germinalni center B-celičnega tipa [GCB] ali aktiviran B-celični tip [ABC]). 49 od teh bolnikov je imelo tip GCB in 17 bolnikov je imelo tip ABC.

Primerni so bili bolniki starosti ≥ 18 let z neodzivno boleznijo, opredeljeno kot progresivna bolezen (PB) ali stabilna bolezen (SB) kot najboljši odgovor na zadnjo vrsto zdravljenja, ali napredovanje bolezni v 12 mesecih po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT – Autologous Stem Cell Transplant). ASCT. Bolniki, ki se na kemoterapijo niso odzivali ali se je bolezen po dveh ali več vrstah sistemskega zdravljenja ponovno pojavila, načeloma niso bili primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic. Bolniki so morali prejeti vsaj predhodno zdravljenje s protitelesi proti CD20 in režim, ki je vseboval antraciklin. Bolniki z limfomom OŽS, alogenično presaditvijo matičnih celic (SCT) v anamnezi ali predhodnim anti-CD19 CAR ali drugim zdravljenjem z gensko spremenjenimi T-celicami so bili izključeni. Bolniki z boleznimi OŽS (kot so epileptični napadi ali cerebrovaskularna ishemija), iztisnim deležem srca manj kot 50 % ali nasičenostjo s kisikom na sobnem zraku manj kot 92 % ali avtoimunsko boleznijo, ki jo je bilo treba zdraviti s sistemsko imunosupresijo, niso bili primerni. Mediana trajanja spremljanja je bila 63,1 meseca (še poteka). Povzetek demografskih značilnosti bolnikov je v preglednici 4.

Preglednica 4: Povzetek demografskih značilnosti za 2. fazo ZUMA-1 (analiza po 12 mesecih)

Kategorija	Vsi z levkaferezo (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Vsi zdravljeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
<i>Starost (leta)</i>		
Mediana (min, maks)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Moški spol	69 %	67 %
<i>Rasa</i>		
Bela	85 %	86 %
Azijska	4 %	3 %
Črna	4 %	4 %
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Mediano število predhodnih zdravljenj (min, maks)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Bolniki z boleznijo, neodzivno na ≥ 2 predhodni vrsti zdravljenj	77 %	76 %
Bolniki s ponovitvijo v 1 letu od ASCT	20 %	21 %
Bolniki z mednarodnim prognostičnim indeksom 3/4	46 %	46 %
Bolniki s fazo bolezni III/IV	85 %	85 %

Zdravilo Yescarta so dali v obliki enkratne infuzije s ciljnimi odmerkom 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg po kemoterapiji za uničenje limfocitov po režimu intravenskega ciklofosfamida 500 mg/m²

in intravenskega fludarabina 30 mg/m² na 5., 4. in 3. dan pred infundiranjem zdravila Yescarta. Premostitvena kemoterapija med levkaferozo in kemoterapijo za uničenje limfocitov ni bila dovoljena. Vsi bolniki so bili po infundiranju zdravila Yescarta vsaj 7 dni hospitalizirani zaradi opazovanja.

Od 111 bolnikov, pri katerih je bila opravljena levkaferoza, je 101 prejel zdravilo Yescarta. Devet bolnikov ni bilo zdravljenih, pretežno zaradi napredovanja bolezni ali resnega neželenega dogodka po vključitvi in pred vnosom celic. Eden od 111 bolnikov zdravila ni prejel zaradi napake v izdelavi. Mediana časa od levkaferoze do vnosa zdravila je bila 17 dni (razpon: od 14 do 51 dni) in mediana časa od levkaferoze do infundiranja je bila 24 dni (razpon: od 16 do 73 dni). Mediana odmerka je bila $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celic/kg. Populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, *Intention-To-Treat*), je opredeljena kot vsi bolniki, ki so jim opravili levkaferozo; modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti (mITT, *modified Intent-To-Treat*), je bila opredeljena kot vsi bolniki, ki so prejeli zdravilo Yescarta.

Primarni opazovani dogodek je bila stopnja objektivnega odziva (ORR, *Objective Response Rate*). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje odziva (DOR, *Duration Of Response*), celokupno preživetje (OS, *Overall Survival*) in resnost neželenih učinkov. ORR je bil določen vnaprej in testiran pri prvih 92 zdravljenih bolnikih; rezultat je bil značilno večji od vnaprej določene stopnje 20 % ($P < 0,0001$).

V primarni analizi, ki je temeljila na populaciji mITT (najkrajše spremljanje 6 mesecev), je bila po ugotovitvah neodvisne ocenjevalne komisije stopnja ORR 72 % in stopnja celovitega odziva (CR, *Complete Response*) 51 %. V analizi spremljanja po 12 mesecih (preglednica 5) je bila stopnja ORR 72 % in stopnja CR 51 %. Mediana časa do odziva je bila 1,0 meseca (razpon: od 0,8 do 6,3 meseca). DOR je bilo daljše pri bolnikih, ki so dosegli CR, v primerjavi z bolniki, katerih najboljši odziv je bil delni odziv (PR, *partial response*). Med 52 bolniki, ki so dosegli CR, je imelo 7 bolnikov SB in 9 jih je imelo PR ob začetni oceni tumorja, ki se je v CR spremenil šele po 6,5 meseca. Rezultat ORR pri PMBCL in DLBCL, ki nastane iz folikularnega limfoma, je bil pri obeh 88 %. Stopnja CR je bila 75 % oziroma 56 %. Pri 111 bolnikih v populaciji ITT je bila stopnja ORR 66 % in stopnja CR 47 %. Ostali izidi so bili skladni z izidi pri populaciji mITT.

V analizi spremljanja po 24 mesecih, ki je temeljila na populaciji mITT (rezultati neodvisne ocenjevalne komisije), je bila stopnja ORR 74 % in CR 54 %. Mediana časa do odziva je bila 1,0 meseca (razpon: 0,8 do 12,2 meseca). DOR je bilo daljše pri bolnikih, ki so dosegli CR, v primerjavi z bolniki z najboljšim odzivom PR (preglednica 5). Med 55 bolniki, ki so dosegli CR, je imelo 7 bolnikov SB in 10 jih je imelo PR ob začetni oceni tumorja, ki se je v CR spremenil šele 12 mesecev po infundiranju zdravila Yescarta. Mediana trajanja odziva in mediana OS nista bili doseženi (preglednica 5). V 36-mesečni analizi (mediana nadaljnega spremljanja v študiji 39,1 meseca) je bila mediana OS 25,8 meseca, pri čemer je bilo še živih 47 bolnikov (47 %*). V 48-mesečni analizi (mediana nadaljnega spremljanja v študiji 51,1 meseca) je bila mediana OS 25,8 meseca, pri čemer je bilo še živih 43 bolnikov (44 %*). V 60-mesečni analizi (mediana nadaljnega spremljanja v študiji 63,1 meseca) je bila mediana celokupnega preživetja 25,8 meseca, pri čemer je bilo še živih 42 bolnikov (43 %*).

*Kaplan-Meierjeva ocena 3-letne stopnje celokupnega preživetja je bila 47 %, 4-letne 44 % in 5-letne 43 %.

V 1. fazi študije ZUMA-1 je bilo zdravljenih 7 bolnikov. Pet bolnikov je bilo odzivnih, vključno s CR pri 4 bolnikih. Ob analizi spremljanja po 12 mesecih so 3 bolniki ohranili CR 24 mesecev po infundiranju zdravila Yescarta. Ob analizi spremljanja po 24 mesecih so ti 3 bolniki ohranili CR 30 do 35 mesecev po infundiranju zdravila Yescarta.

Preglednica 5: Povzetek rezultatov učinkovitosti za 2. fazo študije ZUMA-1

Kategorija	Vsi z levkaferozo (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Vsi zdravljeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	Analiza po 12 mesecih	Analiza po 24 mesecih	Analiza po 12 mesecih	Analiza po 24 mesecih
ORR (%) [95-% IZ]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Trajanje odziva ^a , mediana (razpon) v mesecih	14,0 (0,0, 17,3)	NO (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NO (0,0, 29,5)
Trajanje odziva ^a , CR, mediana (razpon) v mesecih	NO (0,4, 17,3)	NO (0,4, 29,5)	NO (0,4, 17,3)	NO (0,4, 29,5)
Celokupno preživetje (OS), mediana (mesece) [95-% IZ]	17,4 (11,6, NO)	17,4 (11,6, NO)	NO (12,8, NO)	NO (12,8, NO)
6-mesečno OS (%) [95-% IZ]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
9-mesečno OS (%) [95-% IZ]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
12-mesečno OS (%) [95-% IZ]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
24-mesečno OS (%) [95-% IZ]	Ni podatka	47,7 (38,2, 56,7)	Ni podatka	50,5 (40,4, 59,7)

NO = ni mogoče oceniti (ni doseženo).

a Trajanje odziva pri bolnikih, katerim so presadili matične celice, medtem ko so se odzivali na zdravljenje, so ocenili ob presaditvi.

Opombe: Mediano spremljanje v analizi po 12 mesecih je bilo 15,1 meseca. Mediano spremljanje v analizi po 24 mesecih je bilo 27,1 meseca. Celokupno preživetje se nanaša na čas od datuma levkaferoze (ITT) ali infuzije zdravila Yescarta (mITT) do smrti iz katerega koli vzroka.

SCHOLAR-1

Na ravni bolnikov so izvedli retrospektivno združeno analizo izidov neodzivnega, agresivnega NHL (N = 636) (Crump et al., 2017) za potrditev vnaprej določene kontrolne stopnje odziva 20 % in pridobitev zgodovinskega konteksta za razlago rezultatov ZUMA-1. V analizo so bili vključeni bolniki, ki se niso odzvali (SB ali PB) na svoje zadnje zdravljenje ali pri katerih se je bolezen v 12 mesecih po ASCT ponovila. Ocenili so odziv in preživetje po zdravljenju z razpoložljivo standardno oskrbo. Stopnja ORR je bila 26 % [95-% IZ (21; 31)] in stopnja CR je bila 7 % [95-% IZ (3; 15)], z mediano OS 6,3 meseca.

DLBCL in HGBL, ki se ponovi v 12 mesecih po zaključku prve vrste kemoimunoterapije ali se ne odziva nanjo (ZUMA-7)

Učinkovitost in varnost zdravila Yescarta pri odraslih bolnikih s ponovljenim/neodzivnim velikoceličnim B-limfomom (LBCL) sta bili dokazani v randomizirani, odprti, multicentrični študiji faze 3 (ZUMA-7). Vključeni bolniki so večinoma imeli diagnosticirana podtipa bolezni DLBCL in HGBL glede na razvrstitev SZO iz leta 2016 in vsi bolniki so prejeli prvo vrsto kemoterapije na osnovi rituksimaba in antraciklina. Skupno 359 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 na prejem enkratne infuzije zdravila Yescarta ali na prejem SOCT (opredeljeno kot 2 do 3 cikli standardne kemoimunoterapije [R-ICE, R-DHAP ali R-DHAX, R-ESHAP ali R-GDP], ki ji je pri bolnikih z odzivom bolezni sledilo zdravljenje z velikim odmerkom [HDT] in ASCT). Randomizacija je bila stratificirana glede na odziv na prvo vrsto zdravljenja (primarno neodzivna bolezen v primerjavi s ponovljeno boleznijo ≤ 6 mesecev po prvi vrsti zdravljenja v primerjavi s ponovljeno boleznijo > 6 in ≤ 12 mesecev po prvi vrsti zdravljenja) in starosti prilagojeni mednarodni prognostični indeks (IPI, International Prognostic Index) ob začetku druge vrste zdravljenja (0 do 1 v primerjavi z 2 do 3), kot je bilo ocenjeno v času presejanja. Iz študije so bili izključeni predhodna HSCT, zaznavne maligne celice v cerebrospinalni tekočini ali možganske metastaze, ocena stanja zmogljivosti 2 ali višja po lestvici onkološke skupine Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in morebitni limfom osrednjega živčevja v anamnezi. Bolniki z aktivnimi ali resnimi okužbami so bili izključeni, medtem ko so se bolniki z enostavno okužbo sečil in nezapletenim bakterijskim faringitisom lahko vključili, če so se odzivali na aktivno zdravljenje.

Po kemoterapiji za uničenje limfocitov so zdravilo Yescarta dali v obliki enkratne intravenske infuzije s ciljnimi odmerkom 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg (največji odmerek: 2×10^8 celic). Režim za uničenje limfocitov je bil sestavljen iz ciklofosfamida 500 mg/m^2 intravensko in fludarabina 30 mg/m^2 intravensko, ki so ju dali 5., 4. in 3. dan pred dajanjem zdravila Yescarta. Pri bolnikih, ki so imeli ob presejanju visoko breme bolezni, je bila med levkaferezo in kemoterapijo za uničenje levkocitov dovoljena uporaba premostitvene terapije (omejene na kortikosteroide), ki ne spreminja poteka bolezni.

Pri celotni v študijo vključeni populaciji je bila mediana starost 59 let (razpon: 21 do 81 let); 66 % je bilo moških in 83 % je bilo belcev. Štiriinšedeset odstotkov (74 %) bolnikov je imelo primarno neodziven LBCL in 26 % bolnikov je imelo ponovitev bolezni v 12 mesecih po prvi vrsti zdravljenja. Bolniki so imeli starostno prilagojeno oceno IPI ob začetku druge vrste zdravljenja 0–1 (55 %) ali 2–3 (45 %) in oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (54 %) ali 1 (46 %). Mediana trajanja študije je bila 24,9 meseca.

Bolniki v skupini z zdravilom Yescarta in SOCT so bili kategorizirani kot DLBCL NOS/brez možne nadaljnje razvrstitve (126 bolnikov oz. 120 bolnikov); DLBCL zaradi folikularnega limfoma (19 bolnikov oz. 27 bolnikov); HGBL s preureditvijo genov v *MYC*, *BCL2* in/ali *BCL6* (dvojno in trojno prizadeti) (31 bolnikov oz. 25 bolnikov) ali HGBL NOS (1 bolnik v skupini s SOCT); preostali preiskovanci so bili kategorizirani kot nepotrjeni, manjkajoči ali drugo.

Od 180 bolnikov, ki so bili randomizirani za prejemanje zdravila Yescarta, jih je 178 opravilo levkaferezo, 170 pa jih je bilo zdravljenih z zdravilom Yescarta. Izmed zdravljenih bolnikov jih je 60 (33 %) prejelo premostitveno terapijo s kortikosteroidi. Do napak pri izdelavi ni prišlo. Osem bolnikov (4 %) po levkaferezi ni bilo zdravljenih, predvsem zaradi progresivne bolezni, resnih neželenih dogodkov ali smrti. Mediana časa od levkafereze do sproščanja zdravila je bila 13 dni (razpon: 10 do 24 dni), od levkafereze do infundiranja zdravila Yescarta pa 26 dni (razpon: 16 do 52 dni). Mediani odmerek je bil $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celic/kg. Vseh 170 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Yescarta, so spremljali v zdravstveni ustanovi najmanj 7 dni. Od 179 bolnikov, ki so bili randomizirani za prejemanje SOCT, jih je 36 % prejelo HDT-ASCT, 56 % bolnikov pa je prejelo celično imunoterapijo, če ni bilo odziva ali če se je bolezen ponovila po randomizaciji na SOCT.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez dogodka (EFS, Event-Free Survival), kot je bilo ugotovljeno s slepim centralnim pregledom. Povzetek rezultatov učinkovitosti v celotni populaciji je prikazan v preglednici 6, Kaplan-Meierjeva krivulja za EFS pa je prikazana na sliki 1. 24-mesečno EFS v skupini z zdravilom Yescarta je bilo 40,5 % [95-% IZ: 33,2; 47,7], v skupini s SOCT pa 16,3 % [95-% IZ: 11,1; 22,2]. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, Progression Free Survival) v skupini z zdravilom Yescarta je bilo 14,7 meseca (95-% IZ: 5,4; NO) v primerjavi s 3,7 meseca (95-% IZ: 2,9; 5,3) v skupini s SOCT (HR: 0,490 [95-% IZ: 0,368; 0,652]). Med izbranimi podskupinami so opazili dosledno učinkovitost, vključno z odzivom na prvo vrsto zdravljenja, starosti prilagojeno oceno IPI ob začetku druge vrste zdravljenja, stanjem zmogljivosti po lestvici ECOG, starostjo, stanjem limfoma z dvojno ekspresijo in podtipom bolezni HGBL. Ob vnaprej določeni vmesni analizi v času primarne analize EFS podatki o celokupnem preživetju še niso bili zreli. Med bolniki s HGBL glede na centralni laboratorij je zdravilo Yescarta pokazalo izboljšanje EFS v primerjavi s SOCT (HR: 0,285 [95-% IZ: 0,137; 0,594]). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, je bila ORR 81 % (95-% IZ: 62,5 %; 92,5 %), stopnja CR pa je bila 68 % (95-% IZ: 48,6 %; 83,3 %), medtem ko je bila pri bolnikih v skupini s SOCT ORR 42 % (95-% IZ: 23,4 %; 63,1 %), stopnja CR pa 23 % (95-% IZ: 9,0 %; 43,6 %).

Preglednica 6. Povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo ZUMA-7 (primarna analiza)

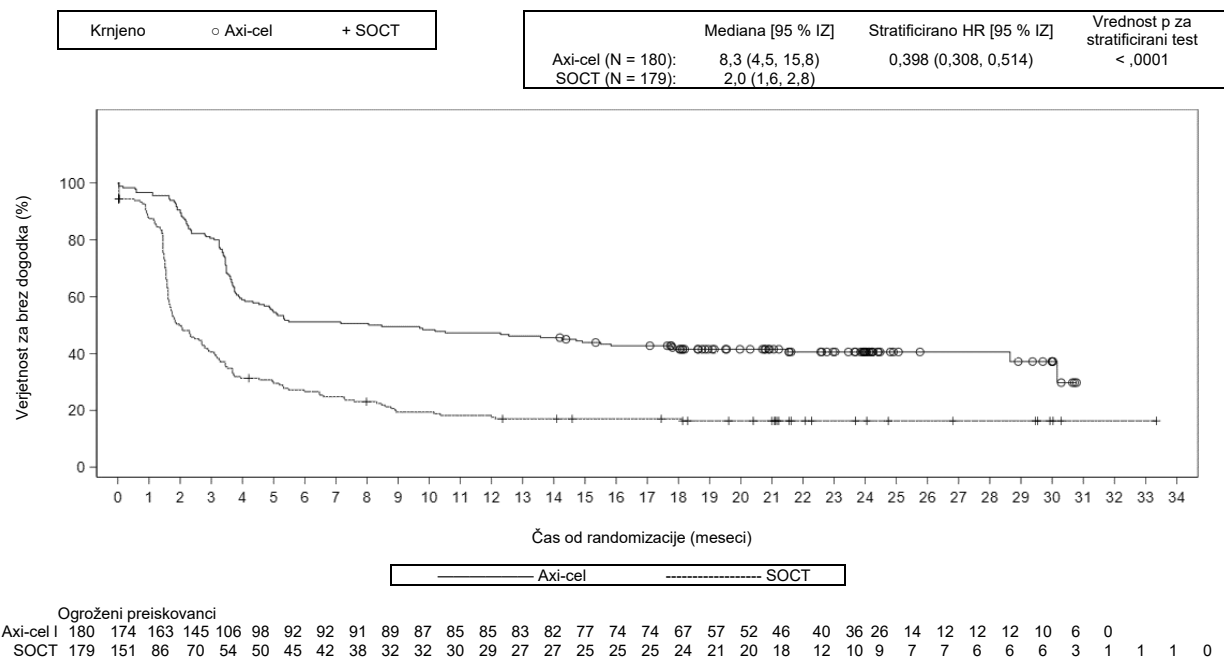
	Zdravilo Yescarta N = 180	Standardno zdravljenje N = 179
Preživetje brez dogodka		
Število dogodkov (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana, meseci [95-% IZ] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]

	Zdravilo Yescarta N = 180	Standardno zdravljenje N = 179
Stratificirano razmerje ogroženosti [95-% IZ]	0,398 [0,308; 0,514]	
Vrednost p za stratificirani test log-rank	< 0,0001	
Stopnja objektivnega odziva (%) [95-% IZ]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Razmerje obetov [95-% IZ]	5,31 [3,08; 8,90]	
Vrednost p za stratificirani test CMH	< 0,0001	
Stopnja popolnega odziva (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Stopnja delnega odziva (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

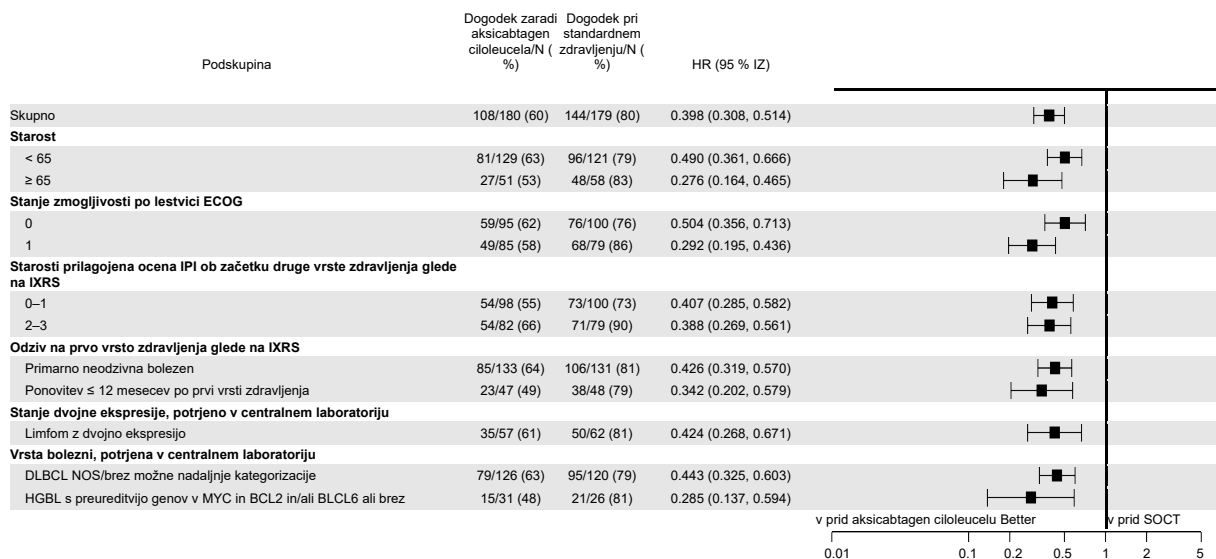
IZ, interval zaupanja; NO, ni mogoče oceniti; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplan-Meierjeva metoda.

Slika 1. Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez dogodka v študiji ZUMA-7



Slika 2. Drevesni prikaz preživetja brez dogodka v izbranih podskupinah v študiji ZUMA-7



IZ, interval zaupanja; IxRS, interaktivni glasovni/spletni odzivni sistem.

Vrsto bolezni je centralni laboratorij potrdil pri 303 od 359 bolnikov, preostale bolnike pa je centralni laboratorij kategoriziral kot nepotrajne, manjkajoče ali drugo.

Ponovljen ali neodziven FL po treh ali več vrstah sistemskega zdravljenja (ZUMA-5)

Učinkovitost in varnost zdravila Yescarta pri odraslih bolnikih s FL sta bili ovrednoteni v 2. fazi enokrake, odprte, multicentrične študije pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim FL na podlagi klasifikacije SZO iz leta 2016.

Za sodelovanje so bili primerni bolniki, stari ≥ 18 let, z boleznijo, ki se ni odzvala na dve ali več predhodni vrst zdravljenja. Predhodno zdravljenje je moralo vključevati monoklonsko protitelo anti-CD20 v kombinaciji z alkilirajočo učinkovino (protitelo anti-CD20 z eno učinkovino se ni štelo za vrsto zdravljenja za namene ugotavljanja primernosti). Bolniki s stabilno boleznijo (SB) (brez ponovitve) > 1 leto po zaključku zadnjega zdravljenja niso veljali za primerne. Bolniki z limfomom osrednjega živčevja, z anamnezo alogenske presaditve matičnih celic ali predhodno terapijo z anti-CD19 CAR ali drugimi gensko spremenjenimi T-celicami predhodnimi terapijami so bili izključeni. Bolniki z boleznimi OŽS (kot so epileptični napadi ali cerebrovaskularna ishemija), levim iztisnim deležem manj kot 50 % ali nasičenostjo s kisikom na sobnem zraku manj kot 92 % ali avtoimunsko boleznijo, ki jo je bilo treba zdraviti s sistemsko imunosupresijo, niso bili primerni. Bolniki z aktivnimi ali resnimi okužbami in bolniki s FL stopnje 3b so bili iz študije izključeni. Dejansko trajanje spremljanja je bilo 25,9 meseca (razpon: od 0,3 do 44,3 meseca, še poteka). Povzetek demografije bolnikov je naveden v preglednici 7.

V času primarne analize je bilo vključenih skupno 122 bolnikov s FL (tj. z levkaferozo), vključno s 75 bolniki, ki so prejeli 3 vrste predhodnega zdravljenja ali več. V obdobju med presečnim datumom primarnih analiznih podatkov in 24-mesečnim presečnim datumom podatkov o nadaljnjih analizah niso bili vključeni ali zdravljeni z zdravilom Yescarta nobeni dodatni bolniki s FL.

Preglednica 7 Povzetek demografskih podatkov za bolnike s FL iz študije ZUMA-5 (24-mesečna analiza)

Kategorija	Vsi z levkaferozo (N = 122)	Vsi z levkaferozo z ≥ 3 vrstami zdravljenja (N = 75*)
<i>Starost (v letih)</i>		
Mediana (min, maks)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Moški spol	60 %	63 %
<i>Rasa</i>		
Bela	93 %	93 %
Azijska	2 %	4 %
Črna	24 %	1 %
<i>Status ECOG</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Veliko tumorsko breme, kot je opredeljeno z merili GELF	52 %	57 %
Mediano število predhodnih zdravljenj (min, maks)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Bolniki z boleznijo, neodzivno na ≥ 2 predhodni vrsti zdravljenj	30 %	24 %
Bolniki s fazo bolezni III/IV	86 %	86 %
Bolniki s predhodno avtologno presaditvijo matičnih celic	25 %	29 %
Predhodni zaviralci PI3K	26 %	40 %
Čas do ponovitve od prve kombinacije zdravljenja s kemoterapijo in anti-CD20 < 24 mesecev	54 %	51 %

* Vsi bolniki z lokalno potrjeno diagnozo, vključno s 60 bolniki s centralizirano potrjeno diagnozo. Število bolnikov z levkaferozo (n = 75) in zdravljenih (n = 73) bolnikov.

Zdravilo Yescarta je bilo uporabljeno kot enkratna intravenska infuzija s ciljnim odmerkom 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg po shemi kemoterapije ciklofosfamida 500 mg/m^2 intravensko in fludarabina 30 mg/m^2 intravensko, oba uporabljena 5. 4. in 3. dan pred uporabo zdravila Yescarta. Vsi bolniki so bili zaradi opazovanja hospitalizirani vsaj 7 dni po infundiranju zdravila Yescarta. Dajanje in spremljanje zdravila Yescarta sta med ZUMA-5 in ZUMA-1 skladna.

Primarna analiza je bila izvedena, ko je bilo najmanj 80 zaporedoma vključenih bolnikov s FL spremljanih najmanj 12 mesecev od prve ocene odziva. Primarni opazovani dogodek je bila stopnja objektivnega odziva (ORR). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali stopnjo CR, ORR in CR pri bolnikih, ki so prejeli 3 ali več predhodnih vrst zdravljenja, DOR, OS in PFS ter incidenca neželenih dogodkov. Trije od 122 bolnikov s FL, vključenih v času primarne analize, niso bili zdravljeni, predvsem zaradi tega, ker niso bili primerni, so imeli CR pred zdravljenjem ali so pred zdravljenjem umrli.

Izvedena je bila 24-mesečna analiza spremljanja, ko je bilo najmanj 80 bolnikov s FL spremljanih najmanj 24 mesecev po infuziji.

Od 24-mesečne analize spremljanja ni bila levkaferaza izvedena pri nobenem dodatnem bolniku, niti niso bili zdravljeni z zdravilom Yescarta. Do napak pri izdelavi ni prišlo. Mediana časa od levkaferaze do sproščanja zdravila je bila 12 dni (razpon: od 10 do 37 dni), od levkaferaze do vnosa zdravila je bila 17 dni (razpon: od 13 do 72 dni) in od levkaferaze do infundiranja zdravila Yescarta 27 dni (razpon: od 19 do 330 dni). Mediani odmerek je bil $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celic/kg. V času presečnega datuma primarne analize podatkov je bilo vključenih 122 bolnikov s FL. Med 75 vključenimi bolniki s FL, ki so imeli 3 ali več vrst predhodnega zdravljenja, je bila ORR 91 %, stopnja CR pa 77 %.

24-mesečna analiza spremljanja je bila opravljena na 122 vključenih bolnikih s FL, 119 od teh bolnikov pa je bilo zdravljenih z zdravilom Yescarta. Med 122 vključenimi bolniki s FL jih je 75 imelo 3 ali več vrst predhodnega zdravljenja, kar je povzročilo ORR 91 % in stopnjo CR 77 %. Mediana časa do odziva je bila 1 mesec (razpon: od 0,8 do 3,1 meseca), mediana DOR je bila 38,6 meseca, delež odzivnih oseb, ki so ostale odzivne, pa je bil v 24. mesecu 62 %. Devetindvajset od 75 bolnikov s FL, ki so imeli 3 ali več predhodnih vrst zdravljenja, je na začetku doseglo PR, 19 jih je pozneje doseglo CR. Analiza podskupine je vključevala ORR pri bolnikih, ki so bili neodzivni (88 %), rezultat FLIPI ≥ 3 (94 %), veliko tumorsko breme (91 %), napredovanje bolezni v 24 mesecih po prvi imunoterapiji (89 %) in predhodno zdravljenje z zaviralcem PI3K (90 %). Ključni rezultati učinkovitosti pri bolnikih s FL s 3 ali več predhodnimi vrstami zdravljenja so povzeti v preglednici 8.

Preglednica 8. Povzetek rezultatov učinkovitosti za vse bolnike s FL, vključene v študijo ZUMA- 5, s 3 ali več predhodnimi vrstami zdravljenja (24-mesečna analiza)

Kategorija	Vsi z levkaferazo (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95-% IZ]	91 % (82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Trajanje odziva ^b , mediana v mesecih [95-% IZ] (razpon)	38,6 (24;7; NO) (0,0; 38,6)
Potekajoč odziv (n)	42
Stopnja nadaljevanja remisije ^{bc} % [95-% IZ]	
12 mesecev	79,5 (67,2; 87,6)
18 mesecev	75,5 (62,5; 84,6)
24 mesecev	67,6 (52,7; 78,7)

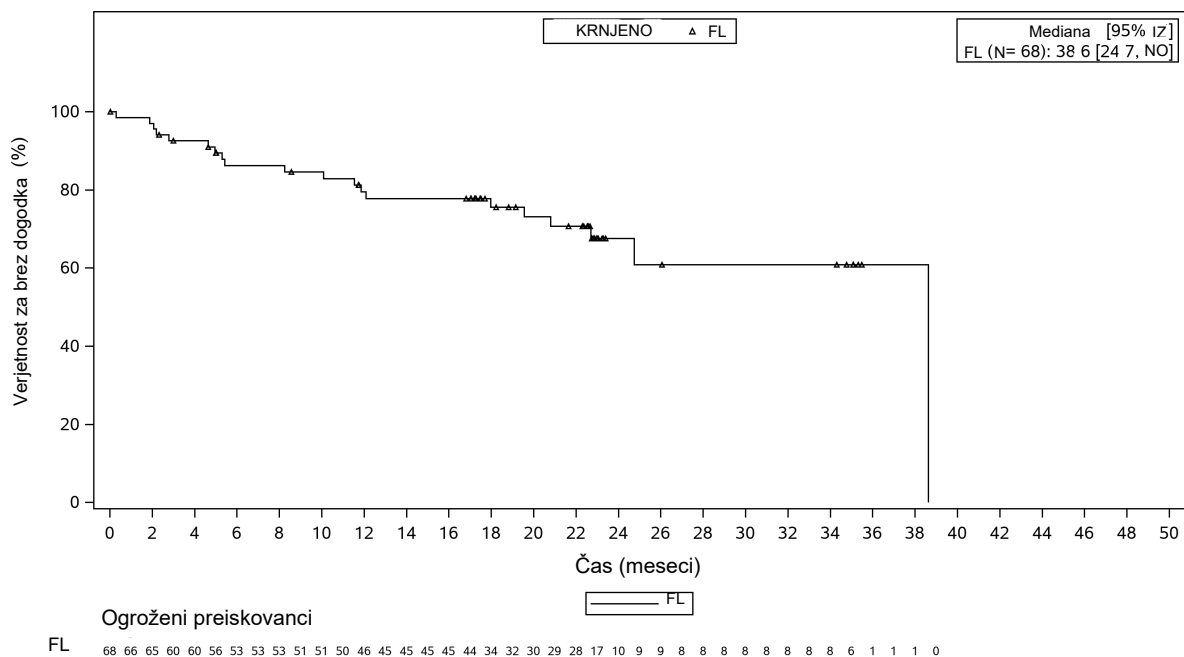
IZ, interval zaupanja; NO, ni mogoče oceniti; ORR, objektivni odziv; CR, celovit odziv; PR, delni odziv.

a. Po razvrstitvi mednarodne delovne skupine Lugano (*International Working Group Lugano Classification*) (Cheson 2014) v skladu z oceno neodvisnega odbora za pregled radiologije.

b. Merjeno od datuma prvega objektivnega odziva do datuma napredovanja ali smrti.

* Vsi bolniki z lokalno potrjeno diagnozo, vključno s 60 bolniki s centralizirano potrjeno diagnozo. Število bolnikov z levkaferazo (n = 75) in zdravljenih (n = 73) bolnikov.

Slika 3 Kaplan-Meierjeva ocena DOR v naboru vseh z levkaferozo, bolniki z objektivnim odzivom (bolniki s FL s 3 ali več vrstami predhodnega zdravljenja, 24-mesečna analiza, neodvisni odbor za pregled)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Yescarta za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje zrelih B-celičnih neoplazem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Yescarta vsebuje humane avtologne T-celice. Pričakovani presnovni produkti so tipični produkti celične razgradnje z običajnimi mehanizmi celičnega očistka. Zato se čez čas pričakuje očistek infundiranih CAR T-celic.

Celična kinetika

Po infundiranju zdravila Yescarta so anti-CD19 CAR T-celice pokazale začetno hitro ekspanzijo, ki ji je do 3. meseca sledilo zmanjšanje skoraj do ravni ob izhodišču. Največje vrednosti anti-CD19 CAR T-celic so se pojavile v prvih 7 do 14 dneh po dnevu infundiranja zdravila Yescarta. Starost (razpon: 21 do 80 let) in spol nista bistveno vplivala na vrednost AUC in največje koncentracije zdravila Yescarta.

Med bolniki v študiji ZUMA-1 je bila mediana najvišjih ravni anti-CD19 CAR T-celic v krvi po infundiranju zdravila Yescarta 38,3 celice/ μ l (razpon: od 0,8 do 1513,7 celice/ μ l), ki se je do 1. meseca zmanjšala na mediano 2,1 celice/ μ l (razpon: od 0 do 167,4 celice/ μ l), in do 3. meseca na mediano 0,4 celice/ μ l (razpon: od 0 do 28,4 celice/ μ l). Med bolniki v študiji ZUMA-7 je bila mediana najvišjih ravni anti-CD19 CAR T-celic v krvi 25,84 celice/ μ l (razpon: od 0,04 do 1173,25 celice/ μ l), ki se je pri bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti, do 3. meseca zmanjšala na izhodiščno vrednost (0,35 celice/ μ l; razpon: od 0,00 do 28,44 celice/ μ l), vendar so bile do 24. meseca po zdravljenju še vedno zaznane pri 12 od 30 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti.

Med bolniki v študiji ZUMA-5 s FL je bila mediana najvišjih ravni anti-CD19 CAR T-celic v krvi 37,6 celice/ μ l (razpon: od 0,5 do 1415,4 celice/ μ l). Mediani čas do najvišjih ravni anti-CD19 CAR T-celic v krvi je bil 8 dni po infundiranju (razpon: od 8 do 371 dni). Do 3. meseca so se ravni

anti-CD19 CAR T-celic zmanjšale na skoraj izhodiščno raven, na mediano 0,3 celice/ μ l (razpon: od 0 do 15,8 celice/ μ l).

Med bolniki v študiji ZUMA-1 je bilo število anti-CD19 CAR T-celic v krvi pozitivno povezano z objektivnim odzivom (CR ali PR). Mediana najvišje ravni anti-CD19 CAR T-celic pri odzivnih osebah (N = 71) je bila za 216 % višja v primerjavi s pripadajočo ravni pri neodzivnih osebah (N = 25) (43,6 celice/ μ l v primerjavi z 20,2 celice/ μ l). Mediana AUC₀₋₂₈ pri odzivnih bolnikih (N = 71) je bila 253 % pripadajoče ravni pri neodzivnih bolnikih (N = 25) (562,0 dneva \times celice/ μ l v primerjavi z 222,0 dneva \times celice/ μ l).

Med bolniki v študiji ZUMA-7 je bilo število anti-CD19 CAR T-celic v krvi pozitivno povezano z objektivnim odzivom (CR ali PR). Mediana najvišje ravni anti-CD19 CAR T-celic pri odzivnih osebah (n = 142) je bila približno 275 % višja v primerjavi s pripadajočo ravni pri neodzivnih osebah (n = 20) (28,9 celice/ μ l v primerjavi z 10,5 celice/ μ l). Mediana AUC₀₋₂₈ pri odzivnih bolnikih (n = 142) je bila približno 417 % višja v primerjavi s pripadajočo ravni pri neodzivnih bolnikih (n = 20) (292,9 dneva \times celice/ μ l v primerjavi s 70,1 dneva \times celice/ μ l).

Med bolniki s FL v študiji ZUMA-5 je bila mediana največja raven anti-CD19 CAR T-celic pri odzivnih osebah (n = 112) 38,0 celice/ μ l v primerjavi 31,3 celice/ μ l pri neodzivnih osebah (n = 5). Mediana AUC₀₋₂₈ pri odzivnih osebah je bila 454,8 celice/ μ l•dni v primerjavi z 247,1 celice/ μ l•dni pri neodzivnih osebah.

Študij z zdravilom Yescarta pri bolnikih z okvaro jeter in ledvic niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Yescarta so umetno proizvedene humane T-celice, zato ni reprezentativnih testov *in vitro*, modelov *ex vivo* ali modelov *in vivo*, s katerimi bi lahko natančno preučili toksikološke značilnosti zdravila za ljudi. Zato tradicionalnih toksikoloških študij, ki se uporabljajo za razvoj zdravil, niso izvedli.

Študij kancerogenosti ali genotoksičnosti z zdravilom Yescarta niso izvedli.

Študij za oceno vpliva zdravila Yescarta na plodnost, sposobnost razmnoževanja in razvoj niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cryostor CS10 (vsebuje DMSO)
natrijev klorid
humani albumin

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

Zdravilo Yescarta je po končanem odtajanju stabilno do 3 ure pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C). Vendar pa je z infundiranjem zdravila Yescarta treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja, skupni čas infundiranja zdravila Yescarta pa ne sme preseči 30 minut.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vrečo zdravila Yescarta je treba hraniti v parni fazi tekočega dušika ($\leq -150\text{ °C}$); zdravilo mora ostati zamrznjeno, dokler ni bolnik pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih avtolognih celic za dajanje bolniku. Po odtajanju zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja odtajanega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vreča iz etilenvinil acetata za krioshranjevanje z zatesnjeno cevko za dodajanje in dvema razpoložljivima vbojnim priključkoma, ki vsebuje približno 68 ml celične disperzije.

Vsaka vreča za krioshranjevanje je posamično pakirana v transportno kaseto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsevanje bi lahko povzročilo inaktivacijo zdravila.

Varnostni ukrepi pred rokovanjem ali dajanjem zdravila

Znotraj ustanove je treba zdravilo Yescarta transportirati le v zaprtih, nezlomljivih vsebnikih, ki ne puščajo.

To zdravilo vsebuje humane krvne celice. Zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Yescarta, morajo sprejeti ustrezne varnostne ukrepe (nositi morajo rokavice in zaščito za oči), da preprečijo morebiten prenos nalezljivih bolezni.

Priprava pred dajanjem

- Potrdite, da se identiteta (ID) bolnika ujema z identifikacijskimi oznakami bolnika na kaseti zdravila Yescarta.
- Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki ga nameravate zdraviti, vreče zdravila Yescarta ne smete vzeti iz kovinske kasete.
- Vrečo z zdravilom Yescarta vzemite iz kovinske kasete šele, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Preverite, ali se informacije o bolniku na nalepki kovinske kasete ujemajo s tistimi na nalepki na vreči.
- Pred odtajanjem preverite, ali je okrnjena celovitost vsebnika vreče z zdravilom. Če je vreča poškodovana, upoštevajte lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora (ali pa takoj poklicati Kite).

Odtajanje

- Infuzijsko vrečo položite v drugo vrečo.
- Zdravilo Yescarta odtajajte na temperaturi približno 37 °C v vodni kopeli ali z metodo suhega odtajanja tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnega ledu. Vsebino vreče nežno mešajte, da se grudice celičnega materiala razpustijo. Če so v vsebini vreče še vedno vidne celične grudice, nadaljujte z nežnim mešanjem. Majhne grudice celičnega materiala se morajo z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Pred infundiranjem zdravila Yescarta ni dovoljeno izpirati, centrifugirati in/ali ponovno suspendirati v novem mediju. Odtajanje običajno traja od 3 do 5 minut.
- Odtajano zdravilo Yescarta je do 3 ure stabilno pri sobni temperaturi (20 °C – 25 °C). Vendar pa je infundiranje zdravila Yescarta treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja.

Dajanje

- Ne uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
- Zagotoviti je treba, da je pred infundiranjem in v obdobju spremljanja na voljo tocilizumab in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (*European Medicines Agency shortage catalogue*), je treba zagotoviti, da so namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.
- Za dajanje zdravila Yescarta se priporoča centralni venski dostop.
- Zdravilo je samo za avtologno uporabo.
- Znova potrdite, da se identiteta (ID) bolnika ujema z identifikacijskimi oznakami bolnika na vreči zdravila Yescarta.
- Pred infundiranjem je treba cevje napolniti z 0,9-% raztopino natrijevega klorida (0,154 mmol natrija na ml).
- Celotno vsebino vreče zdravila Yescarta infundirajte v 30 minutah s težnostno infuzijo ali s peristaltično črpalko.
- Vrečo z zdravilom med infundiranjem zdravila Yescarta nežno obračajte, da se prepreči nastajanje celičnih grudic.
- Po infundiranju celotne vsebine vreče z zdravilom cevje splaknite z enako hitrostjo infundiranja z 0,9-% raztopino natrijevega klorida (0,154 mmol natrija na ml), da se zagotovi vnos celotne količine zdravila Yescarta.

Nenamerna izpostavljenost

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalno smernico za ravnanje z materialom človeškega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Yescarta, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

Varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Z vsemi neuporabljenimi zdravili in materialom, ki so bili v stiku z zdravilom Yescarta (trdi in tekoči odpadki), je treba ravnati in ga odstraniti kot morebitne kužne odpadke v skladu z lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1299/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornija
CA 90245
Združene države Amerike

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Ključni elementi:

Razpoložljivost tocilizumaba in usposobljenost ustanove

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da so bolnišnice in pridruženi terapevtski centri, v katerih dajejo zdravilo Yescarta, usposobljeni v skladu z dogovorjenim programom nadzorovanega dostopa, in sicer mora:

- zagotoviti takojšnji dostop do enega odmerka tocilizumaba na licu mesta za vsakega bolnika pred infundiranjem zdravila Yescarta. Terapevtski center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (*European Medicines Agency shortage catalogue*), je treba zagotoviti, da so na licu mesta namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS;
- zagotoviti, da so zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnika, opravili izobraževalni program.

Izobraževalni program – Pred prihodom zdravila Yescarta na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Yescarta na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Yescarta predpisovali, izdajali in dajali, prejeli gradivo s smernicami za:

- lažjo identifikacijo CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- lažjo obravnavo CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- zagotovitev primerne spremljanja CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- lažje posredovanje vseh pomembnih informacij bolnikom,
- zagotovitev ustreznega in pravilnega poročanja neželenih učinkov,
- zagotovitev podrobnih navodil glede postopka odtajanja zdravila,
- zagotovitev, da je pred zdravljenjem bolnika v ustanovi na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za vsakega bolnika; v izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (*European Medicines Agency shortage catalogue*), je treba zagotoviti, da so na licu mesta namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.

Izobraževalni program za bolnika

Bolnike je treba obvestiti in jim pojasniti:

- tveganja CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Yescarta,
- potrebo po takojšnjem poročanju simptomov zdravniku, ki vodi zdravljenje,
- potrebo, da vsaj 4 tedne po infundiranju zdravila Yescarta ostanejo blizu lokacije, kjer so prejeli zdravilo Yescarta,
- potrebo, da imajo opozorilno kartico za bolnika vedno s seboj.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za ocenitev profila varnosti, vključno z dolgotrajno varnostjo bolnikov z malignimi obolenji B-limfocitov, zdravljenih z aksicabtagen ciloleucelom v obdobju trženja, mora vlagatelj izvesti in predložiti študijo na podlagi registra.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Posodobitev poročil: Letno poročilo o varnosti in 5-letna vmesna poročila • Končno poročilo o rezultatih študije: december 2038

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJI VSEBNIK (KASETA)

1. IME ZDRAVILA

Yescarta $0,4-2 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje
aksicabtagen ciloleucel (CAR+ viabilne T-celice)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne T-celice, transducirane z retrovirusnim vektorjem, ki kodira anti-CD19 himerni antigenski receptor (CAR, chimeric antigen receptor) CD28/CD3-zeta s ciljnimi odmerkom 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg.

To zdravilo vsebuje celice človeškega izvora.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: Cryostor CS10 (vsebuje DMSO), humani albumin, natrijev klorid. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Ena sterilna vreča za infundiranje.

Vsebina: približno 68 ml celične disperzije.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne obsevajte.

Med odtajanjem nežno mešajte vsebino vreče.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

STOP. Pred infundiranjem potrdite identiteto bolnika.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika ≤ -150 °C.
Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Vsebuje humane krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi o ravnanju z odpadnim materialom človeškega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1299/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
Kite ID št. bolnika:
Dodatna ID št. bolnika:
Ime bolnika:
Datum rojstva bolnika:
SEC:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yescarta $0,4-2 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje
aksicabtagen ciloleucel (CAR+ viabilne T-celice)
Samo za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
Kite ID št. bolnika:
Dodatna ID št. bolnika:
Ime bolnika:
Datum rojstva bolnika:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Ena sterilna vreča za infundiranje.
Vsebina: približno 68 ml celične disperzije.

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.
Preverite ID bolnika.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Yescarta 0,4–2 × 10⁸ celic disperzija za infundiranje aksicabtagen ciloleucel (CAR+ viabilne T-celice)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Natančno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.
- Če greste k zdravniku ali medicinski sestri ali pa v bolnišnico, vedno pokažite opozorilno kartico za bolnika.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yescarta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Yescarta
3. Kako se daje zdravilo Yescarta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yescarta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yescarta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yescarta je zdravilo za gensko zdravljenje, ki se uporablja za zdravljenje odraslih z agresivnim difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL), primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL) in folikularnim limfomom (FL), ki prizadenejo tkivo vaših bezgavk (del imunskega sistema), kar prizadene vrsto belih krvnih celic, ki se imenujejo B-limfociti, in druge organe v vašem telesu. V vašem tkivu se nakopiči preveč teh nenormalnih belih krvnih celic, kar je vzrok simptomov, ki jih imate.

Zdravilo je izdelano posebej za vas za enkratno dajanje vaših lastnih belih krvnih celic, ki so bile spremenjene.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Yescarta

Zdravila Yescarta ne smete dobiti

- če ste alergični na aksicabtagen ciloleucel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ne morete prejeti zdravljenja, imenovanega kemoterapija za uničenje limfocitov, s katero se zmanjša število belih krvnih celic v krvi (glejte tudi poglavje 3, Kako se daje zdravilo Yescarta).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Yescarta je narejeno iz vaših lastnih belih krvnih celic in ga lahko prejmete samo vi (avtologna uporaba).

Preden dobite zdravilo Yescarta, morate zdravniku povedati:

- če imate težave z živčevjem (kot so epileptični napadi, možganska kap ali izguba spomina).
- če imate težave z ledvicami.
- če imate nizke ravni krvnih celic (števila krvnih celic).
- če ste v zadnjih 4 mesecih imeli presaditev matičnih celic.
- če imate kakršne koli težave s pljuči, srcem ali krvnim tlakom (znižan ali zvišan).
- če imate znake ali simptome bolezni presadka proti gostitelju. To se zgodi, ko presajene celice napadajo vaše telo in povzročijo simptome, kot so izpuščaji, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in krvavo blato.
- če opazite simptome slabšanja svoje rakave bolezni. Če imate limfom, to lahko vključuje zvišano telesno temperaturo, občutek šibkosti, nočno potenje, nenadno izgubo telesne mase.
- če imate okužbo. Okužba bo zdravljena, preden boste prejeli infuzijo zdravila Yescarta.
- če ste imeli okužbo s hepatitisom B, hepatitisom C ali virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo Yescarta.

Testi in pregledi**Preden boste dobili zdravilo Yescarta, bo zdravnik:**

- pregledal vašo pljuča, srce in krvni tlak.
- preveril znake okužbe; morebitno okužbo bodo zdravili, preden boste prejeli zdravilo Yescarta.
- preveril, ali se vaš rakava bolezen slabša.
- preveril znake bolezni presadka proti gostitelju, ki se lahko pojavi po presaditvi.
- preveril prisotnost sečne kisline v krvi in število rakavih celic v krvi. To bo pokazalo, ali je verjetno, da bi se pri vas razvilo stanje, ki se imenuje sindrom tumorske lize. Morda boste dobili zdravila za preprečevanje tega stanja.
- preveril okužbo s hepatitisom B, hepatitisom C ali HIV.
- preveril, ali ste bili v predhodnih 6 tednih cepljeni in ali se nameravate cepiti v naslednjih nekaj mesecih.

Po prejemu zdravila Yescarta**Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:**

- mrzlico, hudo utrujenost, šibkost, omotičnost, glavobol, kašelj, kratko sapo ali hitro bitje srca, saj so lahko to simptomi bolezni, znane kot sindrom sproščanja citokinov. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta si 3 do 4 tedne dvakrat na dan merite telesno temperaturo. Če je temperatura zvišana, pojdite takoj k zdravniku.
- Krče, tresenje, težave z govorom ali nerazločno govorjenje, izgubo zavesti ali zmanjšano raven zavesti, zmedenost in dezorientacijo, izgubo ravnotežja ali koordinacije.
- zvišano telesno temperaturo, ki je lahko simptom okužbe.
- hudo utrujenost, šibkost ali kratko sapo, kar so lahko simptomi pomanjkanja rdečih krvnih celic.
- hitrejša krvavitve ali podplutbe, kar so lahko simptomi nizke ravni celic v krvi, imenovanih trombociti.

Zdravnik bo redno preverjal vašo števila krvnih celic, saj se lahko število krvnih celic in drugih sestavin krvi zmanjša.

Ne darujte krvi, organov, tkiva ali celic za presaditev.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo Yescarta. Morda bo moral biti zdravnik pri vas posebno pozoren med zdravljenjem z zdravilom Yescarta.

V nekaterih primerih morda načrtovanega zdravljenja z zdravilom Yescarta ne bo mogoče nadaljevati. Na primer:

- Če se infundiranje zdravila Yescarta odloži za več kot 2 tedna po pripravljalni kemoterapiji, boste morda morali prejeti dodatno pripravljalno kemoterapijo.

Otroci in mladostniki

Zdravila Yescarta ni dovoljeno uporabiti pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker zdravila Yescarta v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Yescarta

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Preden boste dobili zdravilo Yescarta, povejte zdravniku ali medicinski sestri, če jemljete kakršna koli zdravila, ki slabijo vaš imunski sistem, kot so kortikosteroidi, saj lahko ta zdravila vplivajo na učinek zdravila Yescarta.

Še zlasti ne smete biti cepljeni z nekaterimi cepivi, ki se imenujejo živa cepiva:

- 6 tednov pred kratkim režimom kemoterapije (imenovane kemoterapija za uničenje limfocitov), s katero se vaše telo pripravi na celice zdravila Yescarta.
- Med zdravljenjem z zdravilom Yescarta.
- Po zdravljenju, ko vaš imunski sistem okreva.

Če se morate cepiti s katerim koli cepivom, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste dobili to zdravilo. To je zato, ker učinki zdravila Yescarta pri nosečnicah ali doječih materah niso znani in bi lahko zdravilo škodovalo vašemu nerojenemu ali dojenemu otroku.

- Če ste noseči ali menite, da ste noseči po zdravljenju z zdravilom Yescarta, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom zdravljenja boste opravili test nosečnosti. Zdravilo Yescarta lahko dobite samo, če rezultat testa pokaže, da niste noseči.

Če ste dobili zdravilo Yescarta, se o nosečnosti pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so lahko utrujeni, omotični ali se po dajanju zdravila Yescarta tresejo. Če se vam to zgodi, ne vozite in ne upravljajte težkih strojev še vsaj 8 tednov po infundiranju ali dokler vam zdravnik ne pove, da ste povsem okrevali.

Zdravilo Yescarta vsebuje natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) in ostanke gentamicina

To zdravilo vsebuje 300 mg natrija (glavna sestavina soli za kuhanje/namizne soli) v eni infuzijski vreči. To ustreza 15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo.

To zdravilo vsebuje DMSO in ostanke gentamicina, ki lahko povzročijo hude alergijske reakcije.

3. Kako se daje zdravilo Yescarta

Zdravilo Yescarta vam bo vedno dal zdravstveni delavec. Daje se v obliki kapalne infuzije (infundiranje) v veno (intravensko).

- Ker se zdravilo Yescarta izdelava iz vaših lastnih krvnih celic, vam bodo za pripravo zdravila vzeli vaše celice. Zdravnik vam bo odvzel nekaj krvi s katetrom, nameščenim v vašo žilo (postopek, ki se imenuje levkafereza). Nekatere bele krvne celice se izločijo iz krvi, nato pa se preostanek krvi vrne v žilo. To lahko traja od 3 do 6 ur; morda bo treba postopek ponoviti.
- Vaše bele krvne celice se pošljejo v izdelavo zdravila Yescarta. Običajno traja približno 3 do 4 tedne do zdravljenja z zdravilom Yescarta, vendar se lahko čas razlikuje.

Zdravila, ki se dajejo pred zdravljenjem z zdravilom Yescarta

V 30 do 60 minutah, preden prejmete zdravilo Yescarta, boste morda prejeli druga zdravila. Ta pomagajo pri preprečevanju reakcij na infuzijo in zvišane telesne temperature. Ta druga zdravila lahko vključujejo:

- paracetamol
- antihistaminik, na primer difenhidramin.

Preden boste prejeli zdravilo Yescarta, boste dobili druga zdravila, kot je pripravljiva kemoterapija, ki bo omogočila, da se spremenjene bele krvne celice iz zdravila Yescarta v vašem telesu namnožijo, ko prejmete zdravilo.

Zdravnik ali medicinska sestra bo skrbno preveril/a, da je to zdravilo vaše.

Kako boste prejeli zdravilo Yescarta

Zdravilo Yescarta vam bo vedno dal zdravnik v usposobljenem zdravstvenem centru.

- Zdravilo Yescarta se daje v obliki enkratnega odmerka.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bo dal/a eno infuzijo zdravila Yescarta skozi kateter, vstavljen v veno (intravenska infuzija), kar bo trajalo približno 30 minut.

Infuzijo zdravila Yescarta morate prejeti v usposobljeni klinični ustanovi, iz katere boste odpuščeni, ko bo zdravnik menil, da lahko varno greste domov.

Zdravnik lahko s krvnimi testi preverja, ali imate neželene učinke.

Po tem, ko prejmete zdravilo Yescarta

- Načrtujte zadrževanje v bližini bolnišnice, kjer ste se zdravili, še vsaj 4 tedne po prejemu zdravila Yescarta. Zdravnik vam bo priporočil, da se v bolnišnico vsak dan vračate vsaj 10 dni, in razmislil o tem, da vas prvih 10 dni po infundiranju hospitalizira. To zdravniku omogoči, da preverja delovanje zdravila in vam pomaga, če se pojavijo neželeni učinki.

Če izpustite termin za obisk, čim prej pokličite zdravnika ali usposobljeno klinično ustanovo, da termin prestavite.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Yescarta lahko povzroči neželene učinke za imunski sistem, ki so lahko resni ali smrtno nevarni in povzročijo smrt.

Pri zdravilu Yescarta so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura, mrzlica, zmanjšan krvni tlak, ki lahko povzroči simptome, kot so omotica, vrtoglavica, tekočina v pljučih, ki so lahko resni ali smrtni (vsi simptomi stanja, ki se imenuje sindrom sproščanja citokinov)

- nenormalno nizko število belih krvnih celic, ki lahko poveča tveganje za okužbe
- izguba zavesti ali zmanjšana stopnja zavesti, zmedenost ali izguba spomina zaradi motenega delovanja možganov, nenamerna tresavica (tremor), nenadna zmedenost z vznemirjenostjo, dezorientiranost, halucinacije ali razdražljivost (delirij)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik): simptomi lahko vključujejo občutek hude utrujenosti z izgubo energije
- huda utrujenost
- nizko število celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija): simptomi lahko vključujejo prekomerne ali dolgotrajne krvavitve ali modrice
- bolečina v mišicah in sklepih, bolečina v hrbtu
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki sta lahko znaka okužbe
- glavobol
- visoke ravni sečne kisline ali sladkorja (glukoze), kar pokažejo krvne preiskave
- nizke ravni natrija ali fosfata v krvi, kar pokažejo krvne preiskave
- siljenje na bruhanje, zaprtost, driska, bolečina v trebuhu, bruhanje
- zmanjšan apetit
- nizek krvni tlak, omotica
- kratka sapa, kašelj
- hiter srčni utrip
- nepravilen srčni utrip (aritmija)
- nizke ravni imunoglobulinov v krvi, kar lahko povzroči okužbe
- kopičenje tekočine v tkivih (edem), kar lahko povzroči otekanje, povečanje telesne mase, težave z dihanjem in zmanjšano izločanje urina
- pomanjkanje energije ali moči, mišična šibkost, oteženo premikanje, mišični krči
- kožni izpuščaji ali težave s kožo
- težave s spanjem
- visok krvni tlak
- zvišana raven jetrnih encimov, kar pokažejo krvne preiskave

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- suha usta, dehidracija, oteženo požiranje
- bolečina v dlaneh ali stopalih
- visoke ravni bilirubina, kar pokažejo krvne preiskave
- nizke ravni albumina, kalija ali kalcija, kar pokažejo krvne preiskave
- znižana raven kisika v krvi
- težave z ledvicami, zaradi česar vaše telo zadržuje tekočino, kar je lahko resno ali smrtno nevarno
- otekanje v okončinah, tekočina okoli pljuč (plevralni izliv)
- spremenjena sposobnost strjevanja krvi (koagulopatija): simptomi lahko vključujejo prekomerne ali dolgotrajne krvavitve ali modrice
- spremembe vida, zaradi česar težje vidite (okvara vida)
- bolečina
- nenadna, nepričakovana zaustavitev srca (zastoj srca); to je resno in smrtno nevarno
- srčno popuščanje
- krvni strdki: simptomi lahko vključujejo bolečino v prsnem košu ali zgornjem delu hrbta, oteženo dihanje, izkašljevanje krvi ali krčevita bolečina, otekanje ene noge, topla ali potemnela koža okoli bolečega predela
- epileptični napadi (epizode, vključno z epizodami, ki so lahko dolgotrajnejše in smrtno nevarne)
- nezmožnost premikanja ene polovice telesa
- preobčutljivost: simptomi, kot so izpuščaj, koprivnica, srbečica, otekanje in anafilaksa
- motnje razpoloženja
- vnetje nosne sluznice
- šibkost ali nezmožnost premikanja ene polovice telesa, zaradi česar je oteženo opravljanje vsakodnevnih dejavnosti, kot sta prehranjevanje ali oblačenje
- izguba nadzora nad telesnimi gibi
- izguba sposobnosti premikanja obraznih mišic
- tesnoba

- nezmožnost samostojnega dihanja (dihalna odpoved)
- izguba telesne mase

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- težave z razumevanjem števil
- razpadanje mišičnega tkiva, ki povzroči sproščanje mišičnih vlaken v kri
- nepravilno delovanje najmanj 2 organov (npr. jeter, pljuč in ledvic), ki zahteva medicinsko zdravljenje in/ali postopke za obnovitev normalnega delovanja organa
- oteklina hrbtenjače, ki lahko povzročita delno ali popolno paralizo okončin in trupa
- paraliza vseh štirih okončin
- stanje hudega sistemskega vnetja

Zdravnika takoj obvestite, če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov. Simptomov ne poskušajte sami zdraviti z drugimi zdravili.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yescarta

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vsebnika in infuzijski vreči.

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika pri temperaturi ≤ -150 °C do odtajanja pred uporabo.

Zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yescarta

- Učinkovina je aksicabtagen ciloleucel. Ena infuzijska vreča za enkratno uporabo, specifična za bolnika, vsebuje disperzijo anti-CD19 CAR T-celic v približno 68 ml za ciljni odmerek 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so: Cryostor CS10 (vsebuje DMSO), natrijev klorid, humani albumin. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Yescarta vsebuje natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) in ostanke gentamicina«.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene krvne celice človeškega izvora.

Izgled zdravila Yescarta in vsebina pakiranja

Zdravilo Yescarta je bistra do motna, bela do rdeča disperzija za infuzijo, na voljo v infuzijski vreči, posamično pakirani v kovinsko kaseto. Ena infuzijska vreča vsebuje približno 68 ml celične disperzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113700

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem:

Pred dajanjem zdravila Yescarta je pomembno, da preberete celotno vsebino tega postopka.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Znotraj ustanove se lahko zdravilo Yescarta transportira le v zaprtih, nelomljivih vsebnikih, ki ne puščajo.

To zdravilo vsebuje humane krvne celice. Zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Yescarta, morajo sprejeti ustrezne varnostne ukrepe (nositi morajo rokavice in zaščito za oči), da preprečijo morebiten prenos nalezljivih bolezni.

Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Yescarta, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom v skladu z lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

Priprava pred dajanjem

- Potrdite, da se identiteta (ID) bolnika ujema z identifikacijskimi oznakami bolnika na kaseti zdravila Yescarta.
- Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki ga nameravate zdraviti, vreče zdravila Yescarta ne smete vzeti iz kovinske kasete.
- Vrečo z zdravilom Yescarta vzemite iz kovinske kasete šele, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Preverite, ali se informacije o bolniku na nalepki kovinske kasete ujemajo s tistimi na nalepki na vreči.

Pred odtajanjem preverite, ali je okrnjena celovitost vsebnika vreče z zdravilom. Če je vreča poškodovana, upoštevajte lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora (ali pa takoj poklicati Kite)

Odtajanje

- Infuzijsko vrečo položite v drugo vrečo.
- Zdravilo Yescarta odtajajte na temperaturi približno 37 °C v vodni kopeli ali z metodo suhega odtajanja tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnega ledu. Vsebinsko vreče nežno mešajte, da se grudice celičnega materiala razpustijo. Če so v vsebini vreče še vedno vidne celične grudice, nadaljujte z nežnim mešanjem. Majhne grudice celičnega materiala se morajo z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Pred infundiranjem zdravila Yescarta ni dovoljeno izpirati, centrifugirati in/ali ponovno suspendirati v novem mediju. Odtajanje običajno traja od 3 do 5 minut.
- Odtajano zdravilo Yescarta je do 3 ure stabilno pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C). Vendar pa je infundiranje zdravila Yescarta treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Dajanje

- Zdravilo mora/-jo dati v usposobljenem zdravstvenem centru zdravnik/-i z izkušnjami z zdravljenjem hematoloških malignih obolenj, in je/so usposobljen/-i za dajanje zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta.
- Zagotoviti je treba, da je pred infundiranjem in v obdobju okrevanja za vsakega bolnika na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Bolnišnice morajo imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu zdravil Evropske agencije za zdravila (*European Medicines Agency shortage catalogue*), je treba zagotoviti, da so na licu mesta namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje CRS.
- Identiteta bolnika se mora ujemati z identifikacijskimi informacijami o bolniku na vreči za infundiranje.
- Zdravilo Yescarta je samo za avtologno uporabo.

- Zdravilo Yescarta je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije z intravenskim cevjem brez lateksa in brez filtra za odstranjevanje levkocitov s težnostno infuzijo ali s peristaltično črpalko.
- Med infundiranjem zdravila Yescarta vrečo nežno obračajte, da preprečite nastajanje grudic. Infundirati je treba celotno vsebino infuzijskih vreč.
- Pred infundiranjem je treba cevje napolniti s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrija na ml) za injiciranje, nato pa ga je treba z njo izprati. Po infundiranju celotne količine zdravila Yescarta je treba infuzijsko vrečo izprati z 10 do 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer zagotovite, da ste v bolnika infundirali čim več celic.

Nenamerna izpostavljenost

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalno smernico za ravnanje z materialom človeškega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Yescarta, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

Varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Z neuporabljenim zdravilom in vsemi materiali, ki so bili v stiku z zdravilom Yescarta (trdi in tekoči odpadki), je treba ravnati in jih odstraniti kot potencialno kužne odpadke v skladu z lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.