

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yescarta 0,4–2 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Yescarta (axikabtagenciloleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som innehåller T-celler som transducerats *ex vivo* med hjälp av en retroviral vektor som uttrycker en anti-CD19- chimär antigenreceptor (CAR), som består av ett murint anti-CD19-variabelt antikroppsfragment med enkel kedja (single chain variable fragment, ScFv) som är kopplat till samstimulerande CD28 domän och CD3-zetasignaldomän.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse med Yescarta innehåller axikabtagenciloleucel i en batchberoende koncentration av autologa T-celler som är genetiskt modifierade att uttrycka en anti-CD-19-chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en infusionspåse som innehåller en celldispersion för infusion av en måldos på 2 × 10⁶ anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler per kg kroppsvikt (intervall: 1 × 10⁶ till 2 × 10⁶ celler/kg), med högst 2 × 10⁸ anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler suspenderade i en kryopreservativ lösning.

Varje infusionspåse innehåller cirka 68 ml dispersion för infusion.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje påse med Yescarta innehåller 300 mg natrium och 3,4 ml dimetylsulfoxid (DMSO). Yescarta kan innehålla rester av gentamicin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En klar till opak, vit till röd dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Yescarta är avsett för behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högggradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.

Yescarta är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt (r/r) DLBCL och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

Yescarta är avsett för behandling av vuxna patienter med r/r follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Yescarta ska administreras på en kvalificerad behandlingsenhet av en läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med Yescarta. Minst 1 dos av tocilizumab för användning vid cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och akututrustning måste vara tillgänglig när infusionen av Yescarta inleds. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finnas tillgängliga för att behandla CRS innan infusion inleds.

Dosering

Yescarta är endast avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Behandlingen består av en engångsdos för infusion som innehåller en infusionsvätska, dispersion av CAR-positiva viabla T-celler i en infusionspåse. Måldosen är 2×10^6 CAR-positiva viabla T-celler per kg kroppsvikt (inom intervallet 1×10^6 – 2×10^6 celler/kg), med högst 2×10^8 CAR-positiva viabla T-celler för patienter som väger 100 kg eller mer.

Tillgängligheten av Yescarta måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas.

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

- En lymfocytreducerande kemoterapiregim, bestående av cyklofosamid 500 mg/m² intravenöst och fludarabin 30 mg/m² intravenöst, måste administreras före infusion av Yescarta. De rekommenderade dagarna är den 5:e, 4:e och 3:e dagen före infusion av Yescarta.

Premedicinering

- Paracetamol 500–1 000 mg oralt och difenhydramin 12,5–25 mg intravenöst eller oralt (eller motsvarande) ca 1 timme före Yescarta-infusion rekommenderas.
- Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas inte eftersom detta kan störa aktiviteten hos Yescarta.

Övervakning

- Patienter måste övervakas dagligen under de första 10 dagarna efter infusion, för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare bör överväga inläggning på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusion eller vid de första tecknen eller symtomen på cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och/eller neurologiska biverkningar.
- Efter de första 10 dagarna efter infusionen måste patienten övervakas enligt läkarens bedömning
- Patienter måste instrueras att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusionen.

Särskilda populationer

Patienter med humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV)-infektion

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Yescarta för barn i åldern 18 år eller yngre har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Yescarta ska administreras via intravenös infusion.

Yescarta får inte bestrålas. Leukocytreducerande filter får inte användas.

Säkerställ före administrering att patientens identitet (ID) matchar patientens unika information (ID-nummer) på Yescarta-påsen och kassetten.

Administrering

- Ett leukocytreducerande filter får inte användas.
- Tocilizumab och akututrustning måste finnas tillgängliga före infusion och under övervakningsperioden. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finnas tillgängliga på plats för att behandla CRS innan infusion inleds.
- Yescarta är endast avsett för autolog användning. Det är nödvändigt att kontrollera att patientens identitet överensstämmer med patientinformationen på Yescarta-påsen.
- Då slangen har sköljts måste hela innehållet i Yescarta-påsen infunderas inom 30 minuter via antingen gravitation eller en peristaltisk pump.

För närmare anvisningar om beredning, administrering, oavsiktlig exponering och kassering av Yescarta, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot gentamicin (eventuella spårrester).

Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Kraven på spårbarhet för cellbaserade läkemedel för avancerad terapi måste tillämpas. För att säkerställa spårbarheten måste produktens namn och tillverkningsnummer samt den behandlade patientens namn sparas i 30 år efter produktens utgångsdatum.

Autolog användning

Yescarta är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter administreras till andra patienter. Före infusion måste patientens identitet överensstämma med patientidentifieringsnumret på Yescarta-infusionspåsen och kassetten. Yescarta får inte administreras om informationen på den patientspecifika infusionspåsen och kassetetiketten inte överensstämmer med patientens identitet.

Övervakning efter infusion

Patienterna måste övervakas dagligen under de första 10 dagarna efter infusionen för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska händelser och andra toxiciteter. Läkare bör överväga inläggning på sjukhus de första 10 dagarna efter infusion eller vid första tecken/symtom på CRS

och/eller neurologiska biverkningar. Efter de första 10 dagarna efter infusion ska patienten övervakas efter läkarens bedömning.

Patienterna ska få anvisning om att stanna i närheten av en kvalificerad behandlingsenhet i minst 4 veckor efter infusionen och att omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på CRS eller neurologiska biverkningar uppstår. Vitalparametrar och organfunktioner måste övervakas beroende på reaktionens svårighetsgrad.

Orsaker till fördröjning av behandling

På grund av riskerna som förknippas med Yescarta-behandling, måste infusionen skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd:

- Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier.
- Aktiv okontrollerad infektion.
- Aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD).

Serologisk testning

Screening för HBV, hepatit-C virus (HCV) och hiv måste utföras före insamling av celler för framställning av Yescarta (se avsnitt 4.2).

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Yescarta får inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Samtidig sjukdom

Patienter med aktiv CNS-sjukdom eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion är sannolikt mer känsliga för följderna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet.

Primärt lymfom i centrala nervsystemet (CNS)

Det saknas erfarenhet av användning av Yescarta till patienter med primärt CNS-lymfom. Därför har risk/nyttaförhållandet för Yescarta inte fastställts i denna population.

Cytokinfrisättningssyndrom

Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med Yescarta, med en debuttid på 1 till 12 dagar i ZUMA-1 och ZUMA-7 och 1 till 11 dagar i ZUMA-5 efter infusionen (se avsnitt 4.8). CRS ska behandlas enligt läkares bedömning, baserat på patientens kliniska bild och i enlighet med behandlingsalgoritmen för CRS som anges i tabell 1. Behandling som är baserad på en interleukin-6 (IL-6)-receptorhämmare, såsom tocilizumab har administrerats för måttligt till allvarligt CRS i samband med Yescarta.

Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste behandlingsenheten ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab för att kunna behandla CRS.

Patienterna måste kontrolleras dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Efter de första 10 dagarna efter en infusion bör patienten övervakas enligt läkarens bedömning.

Patienterna ska rekommenderas att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra vissa av de CRS-symtom som patienter som står på Yescarta upplever. Dessa inkluderar användning av tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider för måttligt, svår eller livshotande CRS, vilka sammanfattas i Tabell 1. Patienter som får CRS av grad 2 eller högre (t.ex. hypotoni som inte svarar på vätskebehandling, eller hypoxi som kräver tillägg av syresättning) måste övervakas med kontinuerlig hjärtelemetri och pulsoximetri. För patienter som får svår CRS, överväg att utföra ekokardiogram för att bedöma hjärtfunktionen. För svår eller livshotande CRS, överväg intensivvård med stödjande behandling.

Yescarta får inte administreras till patienter med aktiva infektioner eller inflammatorisk sjukdom förrän dessa tillstånd har gått över.

CRS har förknippats med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njure, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. Patienter med medicinskt signifikant hjärtdysfunktion måste behandlas enligt gängse riktlinjer för intensivvård och åtgärder såsom ekokardiografi ska övervägas.

För diagnos av CRS måste alternativa orsaker till systemisk inflammatorisk reaktion uteslutas, inklusive infektion. Vid febril neutropeni måste infektion övervägas och behandling med bredspektrumantibiotika, vätska och annan understödjande behandling sätts in enligt medicinska indikationer.

Utvärdering för hemofagocyterande lymfocytos/makrofagaktiverande syndrom (HLH/MAS) ska övervägas hos patienter med svår eller icke-responsiv CRS.

Yescarta fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av Yescarta-associerat CRS.

Tabell 1: Vägledning om gradering och hantering av CRS

CRS-grad^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symtomen kräver endast symtomatisk behandling (t.ex. feber, illamående, trötthet, huvudvärk, myalgi, diffust obehag).	Om ingen förbättring inom 24 timmar, hantera som grad 2.	Ej tillämpligt
Grad 2 Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention. Syrekrav på mindre än 40 % FiO ₂ eller hypotoni som svarar på vätskor eller låg dos av en vasopressor eller grad 2 organtoxicitet ^b .	Administrera tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (får inte överstiga 800 mg). Upprepa tocilizumab var 8:e timme vid behov om patienten inte svarar på intravenös vätska eller ökad extra syrgas. Begränsa till högst 3 doser inom en 24-timmarsperiod; totalt högst 4 doser om ingen klinisk förbättring sker av tecken och symtom på CRS. Om inget behandlingssvar erhålls efter den andra dosen av tocilizumab eller efterföljande doser, ska alternativa behandlingsåtgärder mot CRS övervägas.	Hantera enligt grad 3 om ingen förbättring inom 24 timmar efter insättande av tocilizumab.
Grad 3 Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention. Syrgaskrav som är större än eller lika med 40 % FiO ₂ , eller hypotoni som kräver en hög dos av eller	Enligt grad 2	Administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst 2 gånger dagligen eller motsvarande dexametason (t.ex. 10 mg intravenöst var 6:e timme). Fortsätt att använda kortikosteroider tills symtomen är grad 1 eller lägre, och trappa

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
flera vasopressorer, eller grad 3 organtoxicitet eller grad 4 transaminitt.		sedan ned. Om ingen förbättring sker, hantera som grad 4 (nedan).
Grad 4 Livshotande symtom. Kräver ventilatorstöd eller kontinuerlig veno-venös hemodialys eller grad 4 organtoxicitet (exklusive transaminitt).	Enligt grad 2	Administrera metylprednisolon 1 000 mg intravenöst dagligen i 3 dagar. Vid förbättring, hantera som ovan. Överväg alternativa immunsupprimerande medel om ingen förbättring eller om tillståndet försämras.

a *Lee et al 2014.*

b *Se Tabell 2 för hantering av neurologiska biverkningar.*

c *Se produktresumén för tocilizumab för ytterligare information.*

Neurologiska biverkningar

Svåra neurologiska biverkningar, även kända som immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med Yescarta (se avsnitt 4.8). Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med Yescarta. Patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar (Tabell 2). Patienter måste övervakas åtminstone dagligen i 10 dagar vid den kvalificerade kliniken avseende tecken och symtom på neurologisk toxicitet/ICANS. Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning. Patienterna ska rekommenderas att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusion och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på neurologisk toxicitet/ICANS skulle uppträda. Vitalparametrar och organfunktioner måste övervakas beroende på svårighetsgraden av reaktionen.

Patienter som får neurologisk toxicitet/ICANS av grad 2 eller högre måste övervakas med kontinuerlig hjärttelemetri och pulsoximetri. Intensivvård med understödjande behandling måste ges för svår eller livshotande neurologisk toxicitet. Icke-sederande, antiepileptiska läkemedel ska övervägas för krampprofylax enligt vad som indiceras kliniskt för biverkningar av grad 2 eller högre. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra de neurologiska biverkningarna som patienter som står på Yescarta upplever. Dessa inkluderar användning av tocilizumab (vid samtidig CRS) och/eller kortikosteroider för måttliga, allvarliga eller livshotande neurologiska biverkningar som sammanfattas i Tabell 2.

Tabell 2: Vägledning om gradering och hantering av neurologiska biverkningar/ICANS

Graderingsbedömning	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 2	Administrera tocilizumab enligt Tabell 1 för hantering av CRS av grad 2. Om ingen förbättring inom 24 timmar efter att tocilizumab satts in, administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme om patienten inte redan tar andra kortikosteroider. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned.	Administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned.
	Överväg icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	
Grad 3	Administrera tocilizumab enligt Tabell 1 för hantering av CRS av grad 2.	Administrera dexametason 10 mg intravenöst var

Graderingsbedömning	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
	Administrera även dexametason 10 mg intravenöst med den första dosen av tocilizumab och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned.	6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned.
	Överväg icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	
Grad 4	Administrera tocilizumab enligt Tabell 1 för hantering av CRS av grad 2. Administrera metylprednisolon 1 000 mg intravenöst per dag med den första dosen av tocilizumab, och fortsätt med metylprednisolon 1 000 mg intravenöst per dag i 2 dagar. Vid förbättring, hantera som ovan. Om ingen förbättring, överväg 1 000 mg metylprednisolon intravenöst 3 gånger dagligen eller alternativ behandling ^a	Administrera metylprednisolon 1 000 mg intravenöst per dag i 3 dagar. Vid förbättring, hantera som ovan. Om ingen förbättring, överväg 1 000 mg metylprednisolon intravenöst 3 gånger dagligen eller alternativ behandling ^a
	Överväg icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	

a. Alternativ behandling inkluderar (men är inte begränsad till): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyklofosfamid, IVIG och ATG.

Infektioner och febril neutropeni

Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med Yescarta (se avsnitt 4.8). Patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter Yescarta-infusion, och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer.

Febril neutropeni har observerats hos patienter efter Yescarta-infusion (se avsnitt 4.8) och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni ska infektion övervägas och behandlas med bredspektrumantibiotika, vätska och annan understödande vård så som är medicinskt indikerat.

HBV-reaktivering

Reaktivering av HBV, som i några fall ledde till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall, kan förekomma hos patienter som behandlats med läkemedel som riktas mot B-celler. Screening för HBV, HCV och hiv måste utföras före insamling av celler för framställning av Yescarta.

Långvariga cytopenier

Patienter kan uppvisa cytopenier i flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och Yescarta-infusion. Långvariga cytopenier av grad 3 eller högre var mycket vanligt förekommande efter Yescarta-infusion, och inkluderade trombocytopeni, neutropeni och anemi. Efter behandling med Yescarta ska blodvärdena övervakas.

Hypogammaglobulinemi

B-cellsaplasti som leder till hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som får behandling med Yescarta. Hypogammaglobulinemi har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med Yescarta. Immunglobulinnivåer bör övervakas efter behandling med Yescarta, och hanteras enligt försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotikaproylax och immunglobulinsättning.

Överkänslighetsreaktioner

Allergiska reaktioner kan uppkomma i samband med infusionen av Yescarta. Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi kan bero på DMSO eller rester av gentamicin i Yescarta.

Sekundära maligniteter

Patienter som behandlas med Yescarta kan utveckla sekundära maligniteter. Patienterna ska kontrolleras under resten av livet avseende sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet skulle uppstå ska företaget kontaktas för att få anvisningar om patientprover som ska samlas in för testning.

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS, vilket kan vara allvarligt, har ibland observerats. För att minimera risken för TLS, ska patienter med förhöjd urinsyra eller hög tumörbörda få allopurinol eller en annan profylax före Yescarta-infusion. Tecken och symtom på TLS måste övervakas och hanteras enligt gängse riktlinjer.

CD19-negativ sjukdom

Det finns begränsad erfarenhet av Yescarta till patienter som exponerats för föregående CD19-riktad terapi. Yescarta rekommenderas inte om patienten har återfallit i CD19-negativ sjukdom efter föregående anti-CD19-terapi.

Det finns begränsad mängd data tillgänglig om CD19-negativa patienter som behandlats med Yescarta och det är möjligt att CD19-negativa patienter kan ha mindre nytta jämfört med CD19-positiva patienter. Patienter med CD19-negativ status genom immunhistokemi kan ändå uttrycka CD19 och har visats ha nytta av behandling med Yescarta. De potentiella riskerna och nyttan förknippade med behandling med Yescarta för CD19-negativa patienter bör övervägas.

Långtidsuppföljning

Patienterna planeras att skrivas in i ett register och kommer att följas i registret i syfte att få bättre kunskap om den långsiktiga säkerhet och effekten för Yescarta.

Hjälpämnen (natrium)

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 15 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Yescarta.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner under eller efter Yescarta-behandling har inte studerats. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte vaccinering med levande virusvacciner under minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Yescarta-behandling, och tills immunåterhämtning efter behandling med Yescarta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor måste verifieras innan Yescarta-behandling sätts in.

Se förskrivningsinformationen för lymfocytreducerande kemoterapi för information om behovet av effektiva preventivmetoder för patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att kunna ge rekommendationer om hur länge preventivmedel ska användas efter behandling med Yescarta.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av Yescarta till gravida kvinnor. Inga djurstudier om reproduktion eller utvecklingstoxicitet har utförts med Yescarta för att bedöma om det kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om Yescarta kan överföras till fostret. Baserat på verkningsmekanismen kan de transducerade cellerna, om de passerar placenta, orsaka fostertoxicitet, inklusive B-cellslymfocytopeni. Därför rekommenderas Yescarta inte för kvinnor som är gravida, eller för fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor måste informeras om de potentiella riskerna för fostret. Graviditet efter Yescarta-infusion måste diskuteras med den behandlande läkaren.

Bedömning av immunglobulinnivåer och B-celler hos nyfödda barn till mödrar som behandlats med Yescarta måste övervägas.

Amning

Det är okänt om Yescarta utsöndras i bröstmjolk eller överförs till det ammade barnet. Ammande kvinnor måste underrättas om den potentiella risken för ammade barn.

Fertilitet

Inga kliniska data om effekten av Yescarta på fertilitet finns tillgängliga. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yescarta har påtaglig inverkan på körförmåga eller användning av maskiner. På grund av potentialen för neurologiska biverkningar, inklusive förändrat mentalt tillstånd eller krampanfall, måste patienter avstå från att köra eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner tills minst 8 veckor efter infusion eller tills neurologiska biverkningar har upphört.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsuppgifterna som beskrivs i detta avsnitt är från totalt 397 vuxna patienter som behandlats med Yescarta i tre pivotala kliniska multicenterstudier (ZUMA-1, ZUMA-5 och ZUMA-7) och efter godkännandet för försäljning. Biverkningarna är oönskade händelser från pivotala kliniska studier och händelser efter godkännandet för försäljning som enligt medicinsk bedömning tillskrivits axikabtagenciloleucel.

Recidiverat eller refraktärt DLBCL, PMBCL och DLBCL som uppstår från follikulärt lymfom efter två eller flera linjers systemiska behandlingar

Säkerhetsuppgifter från ZUMA1 avspeglar exponeringen för Yescarta i en fas 1/2-studie där 108 patienter fick CAR-positiva T-celler baserade på en rekommenderad dos som var viktbaserad. Uppgifter som beskrivs är från den 54-månader långa uppföljningsanalysen där den faktiska medianvaraktigheten för uppföljningen var 23,5 månader (intervall 0,3 till 68,2 månader).

De mest betydelsefulla och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (93 %), encefalopati (60 %) och infektioner (40 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 51 % av patienterna. De vanligaste (≥ 5 %) allvarliga biverkningarna inkluderade encefalopati (22 %), ospecificerade patogena infektioner (15 %), bakterieinfektion (6 %), virusinfektion (6 %), febril neutropeni (5 %) och feber (5 %).

De vanligaste (≥ 5 %) icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade encefalopati (31 %), ospecificerade patogena infektioner (19 %), CRS (11 %), bakterieinfektion (9 %), delirium (6 %), hypertoni (6 %), hypotoni (6 %), förhöjda transaminaser (6 %) och virusinfektion (6 %). De vanligaste grad 3 eller högre hematologiska biverkningarna omfattade lymfopeni (99 %), leukopeni (96 %), neutropeni (94 %), anemi (65 %) och trombocytopeni (56 %).

DLBCL och HGBL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till första linjens kemoimmunterapi.

Säkerhetsdata från ZUMA-7 avspeglar exponeringen för Yescarta i en fas 3-studie där 170 patienter fick CAR-positiva T-celler baserat på en rekommenderad dos som var viktbaserad. De beskrivna data är från en analys där den verkliga medianvaraktigheten för uppföljningen var 23,2 månader (intervall 1,5 till 41,3 månader).

De mest betydelsefulla och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (92 %), encefalopati (49 %), och infektioner (45 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 54 % av patienterna. De vanligaste (≥ 5 %) allvarliga biverkningarna inkluderade CRS (17 %), encefalopati (16 %), ospecificerade patogena infektioner (8 %), feber (6 %) och virusinfektion (5 %).

De vanligaste (≥ 5 %) icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade encefalopati (19 %), ospecificerade patogena infektioner (8 %), CRS (6 %), och bakterieinfektion (5 %). De vanligaste hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade lymfopeni (99 %), leukopeni (95 %), neutropeni (94 %), anemi (41 %) och trombocytopeni (26 %).

Folikulärt lymfom efter tre eller fler linjer av systemisk behandling

Säkerhetsuppgifterna från ZUMA-5 avspeglar exponeringen för Yescarta i en fas 2-studie där 119 patienter med recidiverat/refraktärt FL fick CAR-positiva T-celler baserat på en rekommenderad dos som var viktbaserad. Uppgifter som beskrivs är från den 24-månader långa uppföljningsanalysen där den verkliga medianvaraktigheten för uppföljningen var 25,9 månader (intervall 0,3 till 44,3 månader).

De mest betydelsefulla och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (77 %), infektioner (59 %) och encefalopati (47 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 45 % av patienterna. De vanligaste (≥ 5 %), allvarliga biverkningarna inkluderade encefalopati (16 %), ospecificerade patogena infektioner (12 %), CRS (12 %) och bakterieinfektion (5 %).

De vanligaste (≥ 5 %) icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade encefalopati (14 %), ospecificerade patogena infektioner (11 %), CRS (6 %) och bakterieinfektion (5 %). De vanligaste hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade lymfopeni (99 %), leukopeni (94 %), neutropeni (92 %), trombocytopeni (34 %) och anemi (33 %).

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som beskrivs i detta avsnitt identifierades hos patienter som exponerats för Yescarta i ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) och ZUMA-7 (n = 170) och från rapporter efter godkännande för försäljning. Dessa biverkningar presenteras enligt organsystem och frekvens. Frekvenser definieras

som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar som identifierats med Yescarta

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer		
	Mycket vanliga	Infektioner – ej specificerad patogen Virusinfektion Bakterieinfektion
	Vanliga	Svampinfektion
Blod- och lymfsystemet		
	Mycket vanliga	Febril neutropeni [#] Neutropeni [#] Lymfopeni [#] Leukopeni [#] Anemi [#] Trombocytopeni [#]
	Vanliga	Koagulopati ^a
Immunsystemet		
	Mycket vanliga	Cytokinfrisättningssyndrom Minskade immunoglobuliner ^b
	Vanliga	Överkänslighet
	Mindre vanliga	Hemofagocyterande lymfohistiocytos ^{**}
Metabolism och nutrition		
	Mycket vanliga	Hyponatremi [#] Hypofosfatemi [#] Hyperurikemi ^{;#***} Hyperglycemi [#] Minskad aptit ^o
	Vanliga	Hypokalemi [#] Hypokalcemi [#] Hypoalbuminemi [#] Dehydrering ^d Viktminskning
Psykiska störningar		
	Mycket vanliga	Delirium ^e Sömlöshet
	Vanliga	Ångest Affektiv störning ^f
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Encefalopati ^g Tremor ^h Huvudvärk ⁱ Yrsel ^j
	Vanliga	Ataxi ^k Kramper, inklusive status epilepticus Hemipares Ansiktsförslamning ^l Perifer neuropati ^m Myoklonus
	Mindre vanliga	Kvadriplegi Ryggmärgsödem Myelit Dyskalkyli
Hjärtat		
	Mycket vanliga	Takykardi ⁿ Arytmi ^o
	Vanliga	Hjärtstillestånd

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Hjärtsvikt ^p
Blodkärl		
	Mycket vanliga	Hypotoni ^q Hypertoni
	Vanliga	Trombos ^r
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mycket vanliga	Hosta ^s
	Vanliga	Andningssvikt ^t Hypoxi ^u Pleurautgjutning Lungödem Dyspné ^v Näsinflammation ^w
Magtarmkanalen		
	Mycket vanliga	Kräkningar Diarré ^x Förstoppning Buksmärtor ^y Illamående
	Vanliga	Dysfagi ^{****} Muntorrhet ^z
Lever och gallvägar		
	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser ^{aa}
	Vanliga	Hyperbilirubinemi ^{bb}
Hud och subkutan vävnad		
	Mycket vanliga	Hudutslag ^{cc}
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Mycket vanliga	Motordysfunktion ^{dd} Muskuloskeletal smärta ^{cc}
	Mindre vanliga	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		
	Vanliga	Nedsatt njurfunktion ^{ff}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Mycket vanliga	Feber ^{gg} Ödem ^{hh} Trötthet ⁱⁱ Frossa
	Vanliga	Smärta
	Mindre vanliga	Multiorgansvikt
Ögon		
	Vanliga	Nedsatt synförmåga ^{jj}

* Biverkningarna identifierades i en poolad analys av 397 vuxna patienter som fått behandling med Yescarta i ZUMA-1, ZUMA-5 och ZUMA-7 samt efter godkännandet för försäljning.

** Hemofagocytisk lymfocytos har rapporterats vid CRS.

*** Hyperurikemi har identifierats i en poolad analys av 227 vuxna patienter som fått behandling med Yescarta i ZUMA-1 och ZUMA-5.

**** Dysfagi har rapporterats i samband med neurologisk toxicitet och encefalopati.

Frekvensen baserad på laboratorieparameter av grad 3 eller högre.

a. Koagulopati inkluderar koagulopati, minskat blodfibrinogen, förhöjt blodfibrinogen, disseminerad intravaskulär koagulation, hypofibrinogenemi, ökat INR-värde (International Normalised Ratio), minskad protrombinnivå, förlängd protrombintid,

b. Minskade immunoglobuliner inkluderar minskat blodimmunoglobulin G, hypogammaglobulinemi

c. Minskad aptit inkluderar minskad aptit, hypofagi

d. Dehydrering inkluderar dehydrering, hypovolemi

e. Delirium inkluderar delirium, agitation, vanföreställning, desorientering, hallucination, rastlöshet

f. Affektiv störning inkluderar impulsivt beteende, förändrat stämningsläge, depression, panikattack

g. Encefalopati inkluderar encefalopati, agrafi, sänkt medvetandegrad, amnesi, afasi, afoni, apraxi, kognitiv sjukdom, förvirringstillstånd, sänkt medvetande, störd uppmärksamhet, dysartri, dysgrafi, dyskinesi, dyspraxi, hypersomni, immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom, letargi, leukoencefalopati, förlorat medvetande, minnesfunktionsnedsättning, försämrad psykisk förmåga, förändrat psykiskt status, metabolisk encefalopati, neurotoxicitet, långsamt tal, somnolens, talstörning, stupor, toxisk encefalopati

h. Tremor inkluderar tremor, huvudskakning

i. Huvudvärk inkluderar huvudvärk, obehag i huvudet, spänningshuvudvärk

- j. Yrsel inkluderar yrsel, postural yrsel, presynkope, synkope, vertigo
- k. Ataxi inkluderar ataxi, balansstörning, gångavvikelse
- l. Ansiktsförlamning inkluderar ansiktsförlamning, facialispares
- m. Perifer neuropati inkluderar periferi neuropati, allodyni, halskoteradikulopati, hyperestesi, hypoestesi, lumbal radikulopati, parestesi, perifer sensorisk neuropati, peronealnervspares
- n. Takykardi inkluderar takykardi, posturalt ortostatiskt takykardisyndrom, sinustakykardi
- o. Arytmi inkluderar arytmier, förmaksflimmer, förmaksfladder, atrioventrikulärt block, bradykardi, grenblock höger, förlängt QT på elektrokardiogram, extrasystolier, ökad hjärtfrekvens, oregelbunden hjärtfrekvens, sinusbradykardi, supraventrikulära extraslag, supraventrikulär takykardi, ventrikulär arytmier, ventrikulära extraslag, ventrikulär takykardi
- p. Hjärtsvikt inkluderar hjärtsvikt, akut vänsterkammarsvikt, minskad ejectionfraktion, stresskardiomyopati
- q. Hypotoni inkluderar hypotoni, kapillärleckagesyndrom, diastolisk hypotoni, hypoperfusion, ortostatisk hypotoni
- r. Trombos inkluderar trombos, axillär ventrombos, brakiocefalisk ventrombos, djup ventrombos, enhetsokklusion, emboli, halsventrombos, perifer emboli, perifer ischemi, pulmonell emboli, mjältventrombos, trombos i enhet
- s. Hosta inkluderar hosta, produktiv hosta, syndrom med övre luftvägshosta
- t. Andningssvikt inkluderar andningssvikt, akut andningssvikt
- u. Hypoxi inkluderar hypoxi, minskad syresättning
- v. Dyspné inkluderar dyspné, andnöd, ansträngning
- w. Nasal inflammation inkluderar rinit, allergisk, rinoré
- x. Diarré inkluderar diarré, kolit, enterit
- y. Buksmärta inkluderar buksmärta, obehag i buk, lågt sittande buksmärta, högt sittande buksmärta, bukömhet, dyspepsi, obehag i epigastriet
- z. Muntorrhet inkluderar muntorrhet, torr läpp
- aa. Förhöjda transaminaser inkluderar förhöjda transaminaser, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt leverenzym, hypertransaminasemi
- bb. Förhöjt hyperbilirubinemi inkluderar hyperbilirubinemi, förhöjt bilirubin i blod
- cc. Hudutslag inkluderar hudutslag, hudutslag på appliceringsställe, dermatit, allergisk dermatit, bullös dermatit, erytem, pruritus, erytematöst hudutslag, hudutslag, makulärt hudutslag, papulomakulärt hudutslag, kliande hudutslag med varblåsor, urtikaria
- dd. Nedsatt motorisk funktion inkluderar nedsatt motorisk funktion, ofrivilliga muskelsammandragningar, muskelstelhet, muskelspasmer, muskelspasticitet, muskelsträckning, muskelspänning, muskelryckningar, muskelsvaghet
- ee. Muskuloskeletal smärta inkluderar muskuloskeletal smärta, artralgi, artrit, ryggsmärta, bensmärta, flanksmärta, ljumskmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, myalgi, nacksmärta, artros, smärta i extremitet
- ff. Nedsatt njurfunktion inkluderar akut njurskada, förhöjt blodkreatinin, njursvikt
- gg. Feber inkluderar hypertermi, pyrexia
- hh. Ödem inkluderar ödem, ansiktsödem, generaliserat ödem, lokaliserat ödem, könsorganödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad
- ii. Utmattning inkluderar utmattning, asteni, minskad aktivitet, sjukdomskänsla
- jj. Nedsatt syn inkluderar nedsatt syn, hemianopi, dimsyn, nedsatt synskärpa

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

I ZUMA-1 och ZUMA-7 förekom CRS hos 92 % av patienterna. Åtta procent (8 %) av patienterna upplevde CRS av grad 3 eller högre (allvarliga, livshotande och fatala). Mediantiden till debuten var 3 dagar (intervall 1 till 12 dagar) och medianvaraktigheten var 7 dagar (intervall 2 till 58 dagar). Nittionio procent (99 %) av patienterna återhämtade sig från CRS. Inget fall av CRS rapporterades av patienterna som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi i ZUMA-7.

I ZUMA-5 förekom CRS hos 77 % av patienterna. Sex procent (6 %) av patienterna upplevde CRS av grad 3 eller högre (svåra, livshotande och fatala). Mediantiden till debut var 4 dagar (intervall 1 till 11 dagar) och medianvaraktigheten var 6 dagar (intervall 1 till 27 dagar). Nittionio procent (99 %) av patienterna återhämtade sig från CRS.

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) som kan vara förknippade med CRS inkluderade pyrexia (89 %), hypotoni (50 %), takykardi (47 %), frossa (30 %) och hypoxi (24 %). Allvarliga biverkningar som kan vara förknippade med CRS inkluderade pyrexia (12 %), hypotoni (5 %), hypoxi (3 %), arytmier (3 %), hjärtsvikt (2 %), utmattning (2 %), huvudvärk (2 %), takykardi (2 %), hjärtstillestånd (1 %), dyspné (1 %) och takypné (1 %). Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Neurologiska biverkningar

I ZUMA-1 och ZUMA-7 förekom neurologiska biverkningar hos 63 % av patienterna. Tjugofem procent (25 %) av patienterna upplevde biverkningar av grad 3 eller högre (allvarliga eller livshotande). Neurologiska toxiciteter förekom inom de första 7 dagarna efter infusion för 75 % av

patienterna. Mediantiden till debut var 6 dagar (intervall 1 till 133 dagar). Medianvaraktigheten var 10 dagar med återhämtning som inträffade inom 3 veckor för 66 % av patienterna efter infusion.

I ZUMA-5 förekom neurologiska biverkningar hos 57 % av patienterna. Sexton procent (16 %) av patienterna upplevde biverkningar av grad 3 eller högre (svåra eller livshotande). Neurologiska toxiciteter förekom inom de första 7 dagarna efter infusion för 65 % av patienterna. Mediantiden till debut var 7 dagar (intervall 1 till 177 dagar). Medianvaraktigheten var 14 dagar med återhämtning som inträffade inom 3 veckor för 60 % av patienterna efter infusion.

De vanligaste (≥ 5 %) neurologiska biverkningarna inkluderade encefalopati (51 %), tremor (28 %) och delirium (14 %). Allvarliga neurologiska biverkningar som rapporterades hos patienter inkluderade encefalopati (18 %), tremor (2%), delirium (2 %), hemiparesi (1 %) och krampanfall (1 %). I ZUMA-7 rapporterades encefalopati och tremor hos 49 % respektive 25 % av de patienter som fick behandling med Yescarta jämfört med 8 % respektive 1 % av de som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi.

Andra neurologiska biverkningar har rapporterats mindre ofta i kliniska studier och inkluderade dysfagi (3 %), myelit (0,2 %) och tetraplegi (0,2 %).

Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Febril neutropeni och infektioner

Febril neutropeni observerades hos 10 % av patienterna efter Yescarta-infusion. Infektioner förekom hos 48 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller högre (allvarliga, livshotande eller dödliga) förekom hos 19 % av patienterna. Ospecificerade patogena, bakterie- och virusinfektioner av grad 3 eller högre förekom hos 12 %, 6 % respektive 5 % av patienterna. Det vanligaste stället för infektion av ospecificerad patogen var luftvägarna. I ZUMA-7 rapporterades febril neutropeni och virusinfektion hos 2 % respektive 16 % av de patienter som fick behandling med Yescarta, jämfört med 27 % respektive 5 % av de som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Långvariga cytopenier

Neutropeni (inklusive febril neutropeni) av grad 3 eller högre, anemi och trombocytopeni förekom hos 68 %, 31 % respektive 23 % av patienterna. Långvarig (som kvarstår vid dag 30 eller med debut dag 30 eller senare) neutropeni, trombocytopeni och anemi av grad 3 eller högre förekom hos 26 %, 12 % respektive 6 % av patienterna. I ZUMA-1 förekom vid tiden för 24-månaders uppföljningsanalysen neutropeni, trombocytopeni och anemi av grad 3 eller högre efter dag 93 hos 11 %, 7 % respektive 3 % av patienterna. I ZUMA-7 rapporterades neutropeni av grad 3 eller högre och trombocytopeni hos 94 % respektive 26 % av de patienter som fick behandling med Yescarta, jämfört med 51 % respektive 63 % av de som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi rapporterades hos 15 % av patienterna som behandlades med Yescarta. Kumulativt fick 36 (33 %) av 108 patienter i ZUMA-1 intravenös immunoglobulinterapi vid tiden för 54-månadersanalysen, 28 (16 %) av 170 patienter i ZUMA-7 fick intravenös immunoglobulinterapi vid tiden för 23,2-månaders analysen och 33 (28 %) av 119 patienter i ZUMA-5 fick intravenös immunoglobulinterapi vid tiden för analysen av 24-månadersuppföljningen. I ZUMA-7 rapporterades en minskad mängd immunoglobuliner hos 11 % av de patienter som fick behandling med Yescarta, jämfört med 1 % av de patienter som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten hos Yescarta har utvärderats med hjälp av en ELISA (enzymkopplad immunadsorberande analys) för påvisande av bindande antikroppar mot FMC63, ursprungsantikroppen för anti-CD19-CAR. Elva av 278 patienter (4 %) testades positiva via en

ELISA-screening för anti-FMC63-antikroppar innan de behandlades med Yescarta i ZUMA-1 och ZUMA-7 och 1 patient (1 %) i ZUMA-7 som hade ett negativt testresultat före behandling hade ett positivt resultat efter behandling i ELISA-screening. Resultaten av en bekräftande cellbaserad analys som utnyttjade en korrekt vikt och extracellulär uttryckt del av CAR (ScFV, koppling och länk) visade att alla patienter som behandlades med Yescarta som hade ett positivt resultat i ELISA-screening var antikroppsnegativa vid alla tidpunkter som testades. Det finns inga bevis för att kinetiken av Yescartas initiala expansion och persistens eller Yescartas säkerhet eller effektivitet ändrades hos dessa patienter. I ZUMA-5 testades 13 av 116 patienter (11 %) positiva för antikroppar i ELISA-analysen innan de behandlades med Yescarta och 2 patienter som hade negativa resultat före behandling hade positiva testresultat efter behandling. Resultaten av en bekräftande cellbaserad analys visade att alla patienter som behandlades med Yescarta som hade ett ELISA-positivt resultat var antikroppsnegativa före, under och efter behandling.

Särskild population

Det finns begränsad erfarenhet av Yescarta till patienter ≥ 75 år. Säkerhet och effekt var i allmänhet likartade mellan patienter ≥ 65 år och patienter < 65 år som behandlades med Yescarta. Utfallen var konsekventa mellan patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 och 1 samt mellan könen.

Händelser efter godkännandet för försäljning

Biverkningar som har rapporterats efter godkännandet för försäljning inkluderar status epilepticus (0,3 %), ryggmärgsödem och ICANS.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Det finns inga data angående tecknen på överdosering med Yescarta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX70

Verkningsmekanism

Yescarta är en genmanipulerad, autolog immunterapiprodukt med T-celler som binder till cancerceller som uttrycker CD19 och till normala B-celler. Efter anti-CD19 CAR T-cellers koppling med CD19-uttryckande målceller, aktiverar de CD28- och CD3-zeta sam-stimulerande domänerna nedströms signalkaskader som leder till T-cellsaktivering, proliferation, förvärv av effektorfunktioner och sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till apoptos och nekros av CD19-uttryckande målceller.

Farmakodynamisk effekt

Efter infusion med Yescarta, utvärderades farmakodynamiska svar genom att mäta transitorisk ökning av cytokiner, kemokiner och andra molekyler i blodet under ett 4 veckors intervall. Nivåer av cytokiner och kemokiner, såsom IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ och IL2R α , analyserades.

Den högsta ökningen observerades inom de första 14 dagarna efter infusionen, och nivåerna återgick i allmänhet till baslinjen inom 28 dagar.

Analys, som utfördes för att identifiera associeringar mellan cytokinnivåer och förekomst av CRS eller neurologiska biverkningar, visade att högre nivåer efter infusion (toppvärde och AUC vid 1 månad) av flera immunmodulatoriska och inflammatoriska analyser förknippades med neurologiska biverkningar av grad 3 eller högre och CRS av grad 3 eller högre i ZUMA-1, ZUMA-7 och ZUMA-5.

På grund av att Yescarta har effekt även på icke-tumörceller förväntas en period med B-cellsaplasi efter behandlingen. Av 73 patienter i ZUMA-1 med utvärderbara prover vid baslinjen hade 40 % detekterbara B-celler. B-cellsaplasin som observerades hos största delen av patienterna vid baslinjen tillskrevs tidigare behandlingar. Efter behandling med Yescarta minskade andelen patienter med detekterbara B-celler: 20 % hade detekterbara B-celler vid 3 månader och 22 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 6 månader. Initiering av B-cellsåterhämtning noterades första gången vid 9 månader då 56 % av patienterna hade detekterbara B-celler. Denna B-cellsåterhämtningstrend fortsatte med tiden, då 64 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 18 månader och 77 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 24 månader. Bland 141 patienter i ZUMA-7 med utvärderbara prover vid baslinjen hade 57 % detekterbara B-celler. Efter behandling med Yescarta minskade andelen patienter med detekterbara B-celler: 38 % hade detekterbara B-celler vid 3 månader och 41 % hade detekterbara B-celler vid 6 månader. Initieringen av återhämtningen av B-celler var uppenbar vid 9 månader då 58 % hade detekterbara B-celler. Denna B-cellsåterhämtningstrend fortsatte med tiden, då 64 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 18 månader och 84 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 24 månader. Bland 113 FL-patienter med utvärderbara prover vid baslinjen i ZUMA-5 hade 75 % av patienterna detekterbara B-celler. Efter behandling med Yescarta minskade andelen patienter med detekterbara B-celler: 40 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 3 månader. B-cellsåterhämtning observerades över tid där 61 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 24 månader. Patienterna behövde inte följas upp efter progression. Alltså svarade största delen av patienterna med utvärderbara prover på behandlingen.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverat eller refraktärt DLBCL, PMBCL och DLBCL som härrör från follikulärt lymfom efter två eller fler linjer av systemisk terapi (ZUMA-1)

Totalt 108 patienter behandlades med Yescarta i en fas 1/2 öppen, multicenter, enarmad studie med patienter med r/r aggressivt B-cells-NHL. Effekt baserades på 101 patienter i fas 2, inklusive histologiskt bekräftad DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) eller DLBCL som härrör från follikulärt lymfom, (N = 16), baserat på 2008 års WHO-klassificering. DLBCL i ZUMA-1 inkluderade patienter med DLBCL UNS, övriga DLBCL-subtyper, och HGBL, baserat på 2016 års WHO-klassificering. Fyrtiosju patienter var utvärderingsbara för MYC-, BCL-2- och BCL-6-status. Trettio befanns ha DLBCL med dubbelt uttryck (överuttryck av både MYC och BCL-2-protein); 5 befanns ha HGBL med MYC, BCL-2 eller BCL-6-genrearrangemang (dubbel och tredubbel träff); och 2 befanns ha HGBL utan närmare specifikation. Sextiosex patienter var utvärderingsbara för cell av ursprungsklassificeringar (germinalcenter B-cellstyp [GCB] eller aktiverad B-cellstyp [ABC]). Av dessa hade 49 patienter GCB-typ och 17 patienter hade ABC-typ.

Kvalificerade patienter var ≥ 18 år med refraktär sjukdom definierad som progressiv sjukdom (PD) eller stabil sjukdom (SD) som bästa svar på sista linjens behandling, eller sjukdomsprogression inom 12 månader efter autolog stamcellstransplantation (ASCT). Patienter som var refraktära mot kemoterapi eller som recidiverade efter två eller fler linjer av systemisk terapi, var i allmänhet olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation. Patienter måste minst ha fått tidigare anti-CD20-antikroppsbehandling och en regim innehållande antracyclin. Patienter med CNS-lymfom, en anamnes av allogen stamcellstransplantation (SCT) eller tidigare anti-CD19 CAR eller annan genetiskt modifierad T-cellsbehandling uteslöts. Patienter med en anamnes av CNS-sjukdomar (t.ex. anfall eller cerebrovaskulär ischemi), ejektionsfraktion i hjärtat på mindre än 50 % eller syrgasmättnad på mindre än 92 % i rumsluft, eller autoimmun sjukdom som kräver systemisk immunsuppression var inte kvalificerade. Mediandurationen för uppföljning var 63,1 månader (pågår fortfarande). En sammanfattning av patientdemografin finns i tabell 4.

Tabell 4: Sammanfattning av demografiska uppgifter för ZUMA-1 fas 2 (12-månadersanalys)

Kategori	Alla som fått leukoferes (ITT) Kohort 1 + 2 (N = 111)	Alla behandlade (mITT) Kohort 1 + 2 (N = 101)
<i>Ålder (år)</i>		
Median (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Manligt kön	69 %	67 %
<i>Etnicitet</i>		
Vit	85 %	86 %
Asiatisk	4 %	3 %
Svart	4 %	4 %
<i>ECOG-status</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Medianantal av föregående terapier (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Patienter med refraktär sjukdom mot ≥ 2 tidigare behandlingslinjer	77 %	76 %
Patienter som relapserat inom 1 år efter ASCT	20 %	21 %
Patienter med Internationellt prognostiskt index 3/4	46 %	46 %
Patienter med sjukdom i stadium III/IV	85 %	85 %

Yescarta administrerades som en enskild infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg efter lymfocytreducerande kemoterapiregim med 500 mg/m² intravenös cyklofosfamid och 30 mg/m² intravenös fludarabin på Dag 5, 4 och 3 före Yescarta. Överbryggande kemoterapi mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi var inte tillåtet. Samtliga patienter togs in på sjukhus för observation under minst 7 dagar efter infusion med Yescarta.

Av 111 patienter som genomgick leukoferes, fick 101 Yescarta. Nio patienter behandlades inte, främst på grund av progressiv sjukdom eller allvarliga biverkningar efter inskrivningen och före cell-leverans. En av 111 patienter fick inte produkten på grund av fel i tillverkningen. Mediantiden från leukoferes till produktleverans var 17 dagar (intervall: 14 till 51 dagar), och mediantiden från leukoferes till infusion var 24 dagar (intervall: 16 till 73 dagar). Mediandoson var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. ITT definierades som alla patienter som genomgick leukoferes, mITT definierades som alla patienter som fick Yescarta.

Det primära effektmåttet var objektiv responsfrekvens (ORR). Sekundära effektmått inkluderade duration för svar, total överlevnad (OS) och svårighetsgrad av biverkningar. ORR fördefinierades att testas hos de första 92 behandlade patienterna, och var betydligt högre än den fördefinierade frekvensen på 20 % ($P < 0,0001$).

I den primära analysen, baserad på mITT-populationen (minsta uppföljning på 6 månader), var ORR 72 % och frekvensen för komplett svar (CR) var 51 %, vilket fastställdes av en oberoende granskningskommitté. I analysen av 12-månadersuppföljningen (tabell 5), var ORR 72 % och CR var 51 %. Mediantiden till respons var 1,0 månader (intervall: 0,8 till 6,3 månader). DOR var längre hos patienter som uppnått CR, jämfört med patienter med partiellt svar (PR) som bästa respons. Av de 52 patienter som uppnått CR, hade 7 patienter SD och 9 hade PR på sin ursprungliga tumörbedömning och omvandlades till CR så sent som 6,5 månader. ORR-resultaten inom PMBCL och DLBCL som uppkommit från follikulärt lymfom var båda 88 %. CR-frekvenserna var 75 % respektive 56 %. Av de 111 patienterna i ITT-populationen var ORR 66 % och CR var 47 %. Övriga utfall stämde överens med de i mITT-populationen.

I analysen av 24-månadersuppföljningen, vilken var baserad på mITT-populationen (resultat från en oberoende granskningskommitté), var ORR- och CR-värdena 74 % respektive 54 %. Medianrespons tiden var 1,0 månader (område: 0,8 till 12,2 månader). DOR var längre hos patienter som uppnådde CR, jämfört med patienter med PR som bästa svar (tabell 5). Av de 55 patienter som

uppnådde CR hade 7 patienter SD och 10 hade PR på sin första tumörbedömning och omvandlades till CR så sent som 12 månader efter Yescarta-infusion. Medianresponsdurationen och medianvärdet för OS hade inte uppnåtts (tabell 5). I en 36-månaders analys (mediantid för uppföljning i studie på 39,1 månader) var median-OS 25,8 månader med 47 patienter (47 %*) fortfarande vid liv. I en 48-månaders analys (mediantid för uppföljning i studie på 51,1 månader) var median-OS 25,8 månader med 43 patienter (44* %) fortfarande vid liv. I en 60-månadersanalys (mediantid för uppföljning i studie på 63,1 månader) var medianvärdet för total överlevnad 25,8 månader med 42 patienter (43 %*) fortfarande vid liv.*Kaplan-Meier-estimaterna av 3-års, 4-års och 5-års total överlevnad var 47 %, 44 % respektive 43 %.

I fas 1-delen av ZUMA-1 behandlades 7 patienter. Fem patienter svarade, inklusive 4 med CR. Vid analysen av 12-månadersuppföljningen kvarstod 3 patienter i CR 24 månader efter infusionen med Yescarta. Vid analysen av 24-månadersuppföljningen kvarstod dessa 3 patienter i CR vid 30-35 månader efter Yescarta-infusionen.

Tabell 5: Sammanfattning av effektresultat för ZUMA-1 fas 2

Kategori	Alla som fått leukoferes (ITT) Kohort 1 + 2 (N = 111)		Alla behandlade (mITT) Kohort 1 + 2 (N = 101)	
	12-månadersanalys	24-månadersanalys	12-månadersanalys	24-månadersanalys
ORR (%) [95 % KI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62; 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Responsduration ^a , median (intervall) i månader	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Responsduration ^a , CR, median (intervall) i månader	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Total överlevnad (OS), median (månader) [95 % KI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8; NE)	NE 12,8, NE)
OS 6 månader (%) [95 % KI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
OS 9 månader (%) [95 % KI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
OS 12 månader (%) [95 % KI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
OS 24 månader (%) [95 % KI]	Ej tillämpligt	47,7 (38,2, 56,7)	Ej tillämpligt	50,5 (40,4, 59,7)

NE, ej uppskattningsbar (ej uppnått)

a Responsduration bedömdes vid tiden för SCT för patienter som fått SCT medan de var i respons

Anm: 12-månadersanalysen hade en medianuppföljning på 15,1 månader. 24-månadersanalysen hade en medianuppföljning på 27,1 månader. Total överlevnad är relaterat till tiden från leukoferesdatum (ITT) eller Yescarta-infusion (mITT) till dödsfall, oavsett orsak.

SCHOLAR-1

En retrospektiv, poolad analys på patientnivå av utfall i refraktär, aggressiv NHL (N = 636) utfördes (Crump et al., 2017) för att bekräfta den förspecificerade kontrollresponsfrekvensen på 20 % och historisk kontext för tolkning av ZUMA-1-resultaten. Analysen inkluderade patienter som inte hade svarat (SD eller PD) på sin sista behandlingslinje, eller som hade recidiverat inom 12 månader efter ASCT. Respons och överlevnad efter behandling med tillgänglig standardbehandling utvärderades. ORR var 26 % [95 % KI (21; 31)] och CR-frekvensen var 7 % [95 % KI (3; 15)], med en median-OS på 6,3 månader.

DLBCL and HGBL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi (ZUMA-7)

Yescartas effekt och säkerhet hos vuxna patienter med r/r stor-B-cellslymfom (LBCL) demonstrerades i en fas 3, randomiserad, öppen, multicenterstudie (ZUMA-7). Inskrivna patienter var övervägande diagnostiserade med DLBCL- och HGBL-sjukdomsunder typer baserade på 2016

WHO-klassificeringen och alla patienter hade fått första linjens rituximab- och antracyklinbaserad kemoterapi. Totalt randomiserades 359 patienter i förhållandet 1:1 att få en enstaka infusion med Yescarta eller att få standardvård (definierad som 2 till 3 cykler sedvanlig kemoimmunterapi [R-ICE, R-DHAP eller R-DHAX, R-ESHAP eller R-GDP] följt av högdosterapi [HDT] och ASCT hos de med sjukdomssvar). Randomiseringen var stratifierad enligt svar på första linjens terapi (primär refraktär,

jämfört med recidiv ≤ 6 månader med första linjens terapi jämfört med recidiv > 6 och ≤ 12 månader med första linjens terapi) och andra linjens åldersjusterade internationella prognostiska index (IPI) (0 till 1 jämfört med 2 till 3) såsom bedömt vid tiden för screening. Studien uteslöt tidigare HSCT, detekterbara maligna celler i cerebrospinalvätska eller hjärnmetastaser, status 2 eller större av Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-bedömning av allmäntillstånd, och lymfom i centrala nervsystemet i anamnesen. Patienter med aktiva eller allvarliga infektioner uteslöts, men patienter med enkel urinvägsinfektion och okomplicerad bakteriell faryngit togs med om de svarade på aktiv behandling.

Efter lymfocytreducerande kemoterapi administrerades Yescarta som en enstaka intravenös infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T celler/kg (maximal dos: 2×10^8 celler). Den lymfocytreducerande regimen bestod av cyklofosfamid 500 mg/m^2 intravenöst och fludarabin 30 mg/m^2 intravenöst, vardera givna den femte, fjärde och tredje dagen före Yescarta. Icke-sjukdomsmodifierande överbryggande terapi begränsad till kortikosteroider kunde administreras mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi för patienter med hög sjukdomsburda vid screening.

I den övergripande studiepopulationen var medianåldern 59 år (intervall 21 till 81 år); 66 % var män och 83 % var vita. Sjuttiofyra procent av patienterna hade primär refraktär LBCL och 26 % av patienterna hade recidiverat inom 12 månader efter första linjens terapi. Patienterna hade en andra linjens åldersjusterad IPI-poäng på 0–1 (55 %) eller 2–3 (45 %) och ett ECOG-allmäntillståndsstatus på 0 (54 %) eller 1 (46 %). Median för studievaraktigheten var 24,9 månader.

Patienterna i Yescarta- och standardvårdarmarna kategoriserades som DLBCL NOS/utan vidare klassificering möjlig (126 patienter respektive 120 patienter); DLBCL från follikulärt lymfom (19 patienter respektive 27 patienter); HGBL med *MYC*, *BCL2*, och/eller *BCL6* (dubbel- eller trippelträff) omarrangemang (31 patienter respektive 25 patienter) eller HGBL NOS, (1 patient i standardvårdarmen); de återstående patienterna kategoriserades som icke bekräftade, saknade eller övrigt.

Av de 180 patienterna som randomiserats att få Yescarta, undergick 178 leukaferes och 170 behandlades med Yescarta. Av de behandlade patienterna fick 60 (33 %) överbryggande kortikosteroidbehandling. Inga tillverkningsfel inträffade. Åtta patienter (4 %) behandlades inte efter leukaferes, primärt på grund av progressiv sjukdom, allvarliga biverkningar eller död. Mediantiden från leukaferes till produktfrisläppning var 13 dagar (intervall 10 till 24 dagar) och leukaferes till Yescarta-infusion var 26 dagar (intervall 16 till 52 dagar). Mediantosen var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T celler/kg. Alla 170 patienter som fick Yescarta övervakades vid en sjukvårdsinriktning under minst 7 dagar. Av de 179 patienterna som randomiserades att få standardvård fick 36 % HDT-ASCT och 56 % av patienterna fick cellulär immunterapi efter inget svar på eller recidiv efter randomisering till standardvård.

Det primära effektmåttet var händelsefri överlevnad (event-free survival, EFS) såsom bestämt genom blindad central översikt. Sammanfattningen av effektresultat i den övergripande populationen visas i tabell 6 och Kaplan-Meier-kurvan för EFS visas i figur 1. 24-månaders EFS var 40,5 % [95 % KI: 33,2, 47,7] i Yescarta-armen och 16,3 % [95 % KI: 11,1, 22,2] i standardvårdarmen. Median för progressionsfri överlevnad (PFS) i Yescarta-armen var 14,7 månader (95 % KI: 5,4, NE) jämfört med 3,7 månader (95 % KI: 2,9, 5,3) i standardvårdarmen (HR: 0,490 [95 % KI: 0,368, 0,652]). Konsistent effekt observerades över valda undergrupper, inklusive svar på första linjens terapi, andra linjens ålderjusterade IPI-poäng, ECOG-allmäntillståndsstatus, ålder, dubbelexpressor lymfomstatus och HGBL-sjukdomsundergrupp. Vid förspecificerad interimanalys vid tiden för den primära analysen av EFS var de övergripande överlevnadsdata inte mogna. Bland patienter med HGBL per centrallaboratorium visade Yescarta en förbättring för EFS jämfört med standardvårdgruppen (HR: 0,285 [95 % KI: 0,137, 0,594]). ORR var 81 % (95 % KI: 62,5 %, 92,5 %) och CR frekvensen var 68 % (95 % KI: 48,6 %, 83,3 %) hos patienter som behandlades med Yescarta jämfört med 42 % (95 % KI: 23,4 %, 63,1 %) och 23 % (95 % KI: 9,0 %, 43,6 %) i standardvårdarmen.

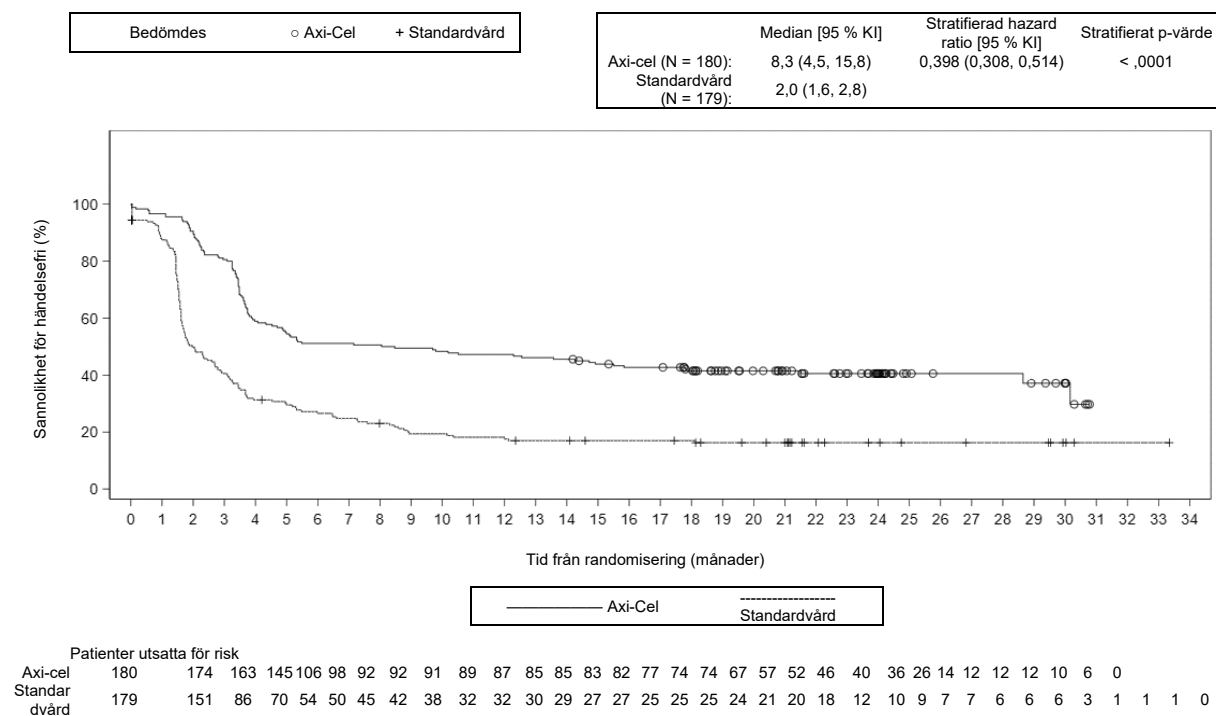
Tabell 6. Sammanfattning av effektresultat för ZUMA-7 (primär analys)

	Yescarta N = 180	Standardvård N = 179
Händelselös överlevnad		
Antal händelser (%)	108 (60)	144 (80)
Median, månader [95 % KI] ^a	8,3 [4,5, 15,8]	2,0 [1,6, 2,8]
Stratifierad hazard ratio [95 % KI]	0,398 [0,308, 0,514]	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,0001	
Objektiv svarsfrekvens (%) [95 % KI]	83 [77,1, 88,5]	50 [42,7, 57,8]
Oddskvot [95 % KI]	5,31 [3,08, 8,90]	
Stratifierat CMH test p-värde	<0,0001	
Fullständig svarsfrekvens (%)	65 [57,6, 71,9]	32 [25,6, 39,8]
Partiell svarsfrekvens (%)	18 [13,0, 24,8]	18 [12,6, 24,3]

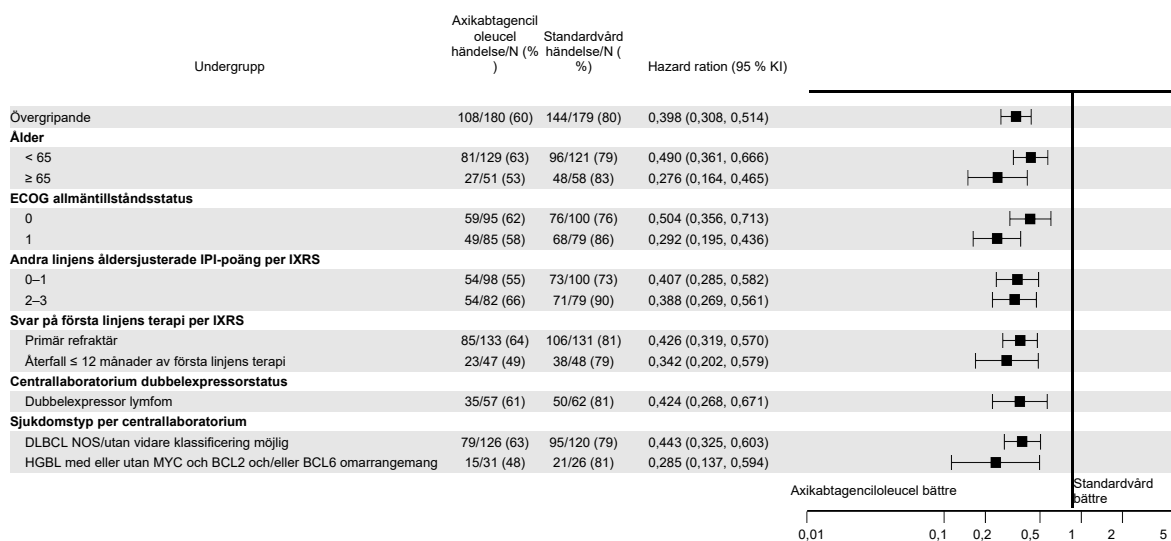
KI, konfidensintervall; NE, kan inte uppskattas; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplan-Meier-metoden.

Figur 1. Kaplan-Meier-plottning av händelsefri överlevnad i ZUMA-7



Figur 2. Skogsdiagram av händelsefri överlevnad i utvalda undergrupper i ZUMA-7



KI, konfidensintervall; IxRS, interaktivt röst-/webbsvarssystem.

Sjukdomstyp per centrallaboratorium bekräftades i 303 av 359 patienter, de återstående patienterna kategoriserades som icke-bekräftade, saknade eller övrigt.

Recidiverat eller refraktärt FL efter tre eller flera linjer systemisk terapi (ZUMA-5)

Effekt och säkerhet för Yescarta för vuxna patienter med FL utvärderades i en öppen, enkelarmad fas 2-multicenterstudie hos patienter med r/r FL baserat på 2016 WHO-klassificering.

Kvalificerade patienter var ≥ 18 år med refraktär sjukdom efter två eller flera tidigare behandlingslinjer. Tidigare behandling måste ha inkluderat en monoklonal anti-CD20-antikropp kombinerad med ett alkylterande medel (ett enda medel anti-CD20-antikropp räknades inte som behandlingslinje för lämplighet). Patienter med stabil sjukdom (stable disease, SD) (utan recidiv) > 1 år från avslutning av senaste behandling ansågs inte kvalificerade. Patienter med CNS-lymfom, en anamnes av allogen stamcellstransplantation (SCT) eller tidigare anti-CD19 CAR eller annan genetiskt modifierad T-cellsbehandling exkluderades. Patienter med en anamnes av CNS-sjukdomar (t.ex. krampanfall eller cerebrovaskulär ischemi), vänsterkammarejektionsfraktion på mindre än 50 % eller syrgasmättnad på mindre än 92 % i rumsluft eller autoimmun sjukdom som kräver systemisk immunsuppression var inte kvalificerade. Studien exkluderade patienter med aktiva eller allvarliga infektioner och patienter med FL av grad 3b. Uppföljningens faktiska duration var 25,9 månader (intervall 0,3 till 44,3 månader, pågår fortfarande). En sammanfattning av patientdemografien finns i tabell 7.

Vid tiden för den primära analysen var totalt 122 FL-patienter rekryterade (dvs. fått leukoferes), inklusive 75 patienter som hade fått tre eller flera tidigare behandlingslinjer. I perioden mellan den primära analysens brytdatum för data och 24-månadersuppföljningsanalysens brytdatum för data rekryterades inga ytterligare patienter med FL eller behandlades med Yescarta.

Tabell 7: Sammanfattning av demografien för ZUMA-5 FL-patienter (24-månadersanalys)

Kategori	Alla som fått leukoferes (N = 122)	Alla som fått leukoferes med ≥ 3 behandlingslinjer (N = 75*)
<i>Ålder (år)</i>		
Median (min, max)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Manligt kön	60 %	63 %
<i>Etnicitet</i>		
Vit	93 %	93 %
Asiatisk	2 %	4 %

Kategori	Alla som fått leukoferes (N = 122)	Alla som fått leukoferes med ≥ 3 behandlingslinjer (N = 75*)
Svart	2 %	1 %
<i>ECOG-status</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Stor tumörvolym definierad enligt GELF-kriterier	52 %	57 %
Medianantal tidigare terapier (min, max)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Patienter med refraktär sjukdom till ≥ 2 tidigare behandlingslinjer	30 %	24 %
Patienter med sjukdom i stadium III/IV	86 %	86 %
Patienter med tidigare autolog stamcellstransplantation	25 %	29 %
Tidigare PI3K-hämmare	26 %	40 %
Tid till recidiv från första kombinationsbehandling med anti- CD20-kemoterapi < 24 månader	54 %	51 %

* Alla patienter med lokalt bekräftad diagnos, inklusive 60 patienter med centraliserat bekräftad diagnos. Antal patienter som fått leukoferes (n = 75) och som fått behandling (n = 73).

Yescarta administrerades som en enskild intravenös infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg efter lymfocytreducerande kemoterapiregim med 500 mg/m² intravenös cyklofosamid och 30 mg/m² intravenös fludarabin på dag 5, 4 och 3 före Yescarta. Överbryggande kemoterapi mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi var inte tillåtet. Samtliga patienter togs in på sjukhus för observation under minst 7 dagar efter infusion med Yescarta. Administreringen och övervakningen av Yescarta är överensstämmande mellan ZUMA-5 och ZUMA-1.

Den primära analysen genomfördes då åtminstone 80 rekryterade FL-patienter i följd hade genomgått en uppföljning på minst 12 månader efter första responsbedömning. Det primära effektmåttet var ORR. Sekundära effektmått omfattade CR-frekvens, ORR och CR hos patienter som fick tre eller flera tidigare behandlingslinjer, DOR, OS och PFS och biverkningsincidens. Tre av de 122 FL-patienterna som rekryterades vid tiden för den primära analysen behandlades inte, i första hand på grund av olämplighet, upplevd CR före eller dödsfall före behandlingen. En 24-månadersuppföljningsanalys utfördes då åtminstone 80 FL-patienter hade en uppföljning på minst 24 månader efter infusion.

Från och med 24-månadersuppföljningsanalysen genomgick inga ytterligare patienter leukoferes och behandlades inte med Yescarta. Inga tillverkningsfel förekom. Mediantiden från leukoferes till frisläppande av produkten var 12 dagar (intervall 10 till 37 dagar), leukoferes till leverans av produkten var 17 dagar (intervall 13 till 72 dagar) och leukoferes till Yescarta-infusion var 27 dagar (intervall 19 till 330 dagar). Mediantiosen var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg.

Vid tiden för brytdatum för primäranalysdata hade 122 FL-patienter rekryterats. Bland de 75 rekryterade FL-patienterna som fått tre eller flera tidigare behandlingslinjer var ORR 91 % och CR-frekvensen var 77 %.

24-månadersuppföljningsanalysen utfördes på de 122 rekryterade FL-patienterna och 119 av dessa patienter behandlades med Yescarta. Bland de 122 rekryterade FL-patienterna hade 75 tre eller flera tidigare behandlingslinjer, vilket resulterade i en ORR på 91 % och CR-frekvens på 77 %. Mediantiden till respons var 1 månad (intervall 0,8 till 3,1 månader), median-DOR var 38,6 månader och andelen av de som svarade på behandling som fortsatte att svara var 62 % vid 24 månader. Tjugonio av 75 FL-patienter som fått tre eller flera tidigare behandlingslinjer uppnådde inledningsvis en PR, 19 av dem uppnådde senare CR. Undergruppsanalysen inkluderade ORR hos patienter som var refraktära (88 %), FLIPI-poäng ≥ 3 (94 %), stor tumörbörda (91 %), sjukdomsprogression inom 24 månader efter första immunterapi (89 %) och tidigare behandling med PI3K-hämmare (90 %). Viktiga effektresultat för FL-patienter med tre eller flera tidigare behandlingslinjer sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8. Sammanfattning av effektresultat för alla rekryterade ZUMA-5 FL-patienter med tre eller flera tidigare behandlingslinjer (24-månadersanalys)

Kategori	Alla som fått leukoferes (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95 % KI]	91 % (82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Responsduration ^b , median i månader [95 % KI] (intervall)	38,6 (24,7, NE) (0,0, 38,6)
Pågående respons (n)	42
Frekvens fortsatt remission ^b % [95 % KI]	
12 månader	79,5 (67,2, 87,6)
18 månader	75,5 (62,5, 84,6)
24 månader	67,6 (52,7, 78,7)

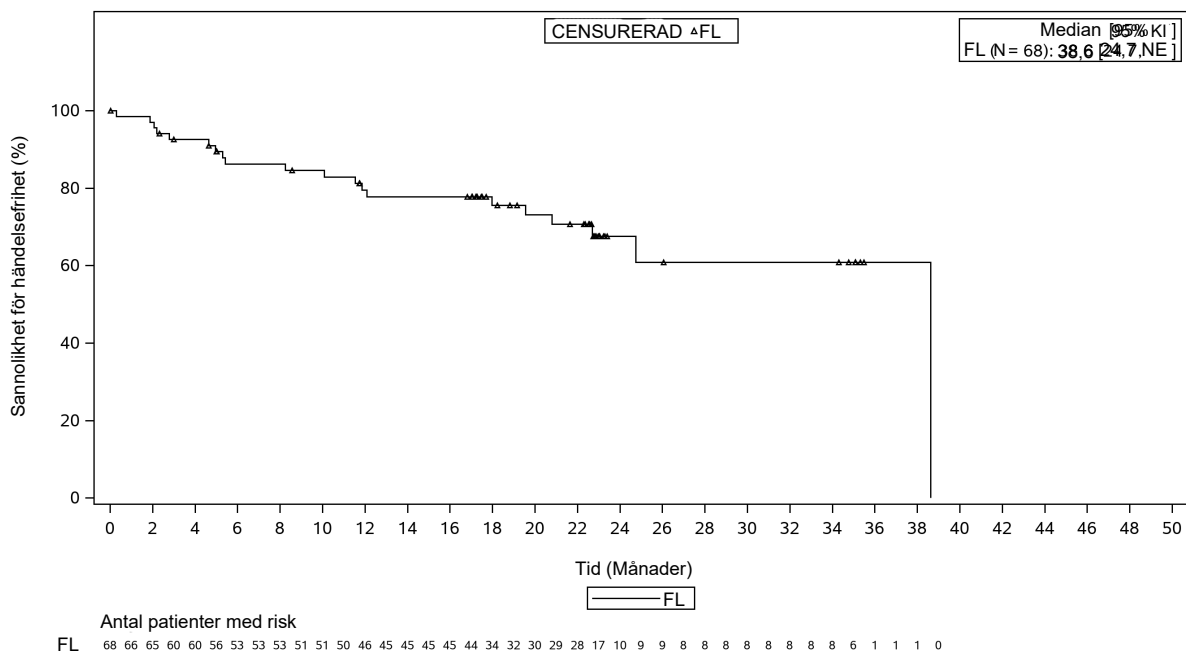
KI, konfidensintervall; NE, ej uppskattningsbar; ORR, objektiv respons; CR, komplett svar; PR, partiellt svar.

a. Enligt International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014), såsom bedömt av den oberoende radiologiska granskningskommittén (Independent Radiology Review Committee).

b. Mätt från datumet för första objektiva respons till datumet för progression eller dödsfall.

* Alla patienter med lokalt bekräftad diagnos, inklusive 60 patienter med centraliserat bekräftad diagnos. Antal patienter som fått leukoferes (n = 75) och som fått behandling (n = 73).

Figur 3 Kaplan Meier DOR i uppsättningen för alla som fått leukoferes, patienter med objektiv respons (FL-patienter med tre eller flera tidigare behandlingslinjer, 24-månadersanalys, oberoende granskningskommitté)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Yescarta för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cellsneoplasmer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Yescarta består av humana autologa T-celler. De förväntade metaboliterna är typiska cellulära nedbrytningsprodukter som är ett resultat av normala cellulära elimineringsmekanismer. Sålunda förväntas att de infuserade CAR T-cellerna elimineras med tiden.

Cellulär kinetik

Efter infusion av Yescarta visade anti-CD19-CAR T-celler en initial snabb expansion följt av en nedgång till nära baslinjenivå inom 3 månader. Högsta nivåer av anti-CD19 CAR T-celler förekom inom de första 7 till 14 dagarna efter infusion med Yescarta. Ålder (intervall 21 till 80 år) och kön hade ingen signifikant verkan på AUC och maximala Yescarta-nivåer.

Bland patienter i ZUMA-1 var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet 38,3 celler/ μ l (intervall: 0,8 till 1513,7 celler/ μ l), som minskade till ett medianvärde på 2,1 celler/ μ l vid 1 månad (intervall: 0 till 167,4 celler/ μ l) och ett medianvärde på 0,4 celler/ μ l vid 3 månader (intervall 0 till 28,4 celler/ μ l) efter infusion med Yescarta. Bland patienter i ZUMA-7 var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet 25,84 celler/ μ l (intervall 0,04 till 1 173,25 celler/ μ l), som minskade mot baslinjen hos utvärderingsbara patienter inom 3 månader (0,35 celler/ μ l; intervall: 0,00 till 28,44 celler/ μ l) men var fortfarande detekterbara hos 12 av 30 utvärderingsbara patienter till 24 månader efter behandling

Bland patienter i ZUMA-5 med FL var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet 37,6 celler/ μ l (intervall: 0,5 till 1415,4 celler/ μ l). Medianvärdet för tiden till toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet var 8 dagar efter infusion (intervall: 8 till 371 dagar). Vid 3 månader minskade nivåerna för anti-CD19 CAR T-celler till nära baslinjenivåer till en median på 0,3 celler/ μ l (intervall: 0 till 15,8 celler/ μ l).

Bland patienter i ZUMA-1 var antalet anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt associerade med en objektiv respons (CR eller PR). Medianvärdet för anti-CD19 CAR T-cell toppnivå hos patienter som svarade på behandling (N = 71) var 216 % högre jämfört med motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (N = 25) (43,6 celler/ μ l *kontra* 20,2 celler/ μ l). Median AUC₀₋₂₈ hos patienter med svar (N = 71) var 253 % av motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (N = 25) (562,0 dagar \times celler/ μ l *kontra* 222,0 dagar \times celler/ μ l).

Bland patienter i ZUMA-7 var antalet anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt associerade med en objektiv respons (CR eller PR). Medianvärdet för anti-CD19 CAR T-cell toppnivå hos patienter som svarade på behandling (n = 142) var cirka 275 % högre jämfört med motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (n = 20) (28,9 celler/ μ l *kontra* 10,5 celler/ μ l). Median AUC₀₋₂₈ hos patienter med svar (n = 142) var cirka 417 % högre jämfört med motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (n = 20) (292,9 dagar \times celler/ μ l *kontra* 70,1 dagar \times celler/ μ l).

Bland patienter med FL i ZUMA-5 var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler hos patienter som svarade på behandling (n = 112) *kontra* patienter som inte svarade på behandling (n = 5) 38,0 celler/ μ l respektive 31,3 celler/ μ l. Medianvärdet för AUC₀₋₂₈ hos patienter som svarade på behandling *kontra* patienter som inte svarade på behandling var 454,8 celler/ μ l•dagar respektive 247,1 celler/ μ l•dagar.

Studier av Yescarta på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion utfördes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Yescarta innehåller genmanipulerade humana T-celler, därför finns inga representativa *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som på ett korrekt sätt kan belysa de toxikologiska egenskaperna för den humana produkten. Därför utfördes inte traditionella toxikologiska studier som används vid läkemedelsutveckling.

Inga karcinogenicitets- eller genotoxicitetsstudier har utförts för Yescarta.

Inga studier har utförts för att utvärdera effekterna av Yescarta på fertilitet, reproduktion och utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cryostor CS10 (innehåller DMSO)
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1 år.

Efter fullständig upptining är Yescarta stabilt i upp till 3 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C). Yescarta-infusionen måste dock påbörjas inom 30 minuter efter upptining och den totala infusionstiden för Yescarta får inte överstiga 30 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Yescarta-påsen måste förvaras i gasfas av flytande kväve (≤ -150 °C) och måste förbli fryst tills patienten är redo för behandling, för att säkerställa att viabla, levande, autologa celler finns tillgängliga för patienten att administreras. Efter upptining får produkten ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kryoförvaringspåse av etenvinylacetat med förseglad tillsatsslang och två tillgängliga portar, innehållande cirka 68 ml celledispersion.

En kryoförvaringspåse är individuellt förpackad i en transportkassett.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Yescarta måste transporteras inom kliniken i stängda, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Sjukvårdspersonal som hanterar Yescarta måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och skyddsglasögon) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.

Förberedelse före administrering

- Kontrollera att patientens identitet (ID) överensstämmer med patient-ID på Yescarta-kassetten.
- Yescarta-påsen får inte tas ut ur metallkassetten om informationen på den patient-specifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patient-ID har bekräftats, ta ut Yescarta-påsen ur metallkassetten.
- Kontrollera att patientinformationen på metallkassetetiketten överensstämmer med den på påsetiketten.
- Inspektera produktpåsen för eventuella skador eller sprickor före upptining. Följ lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung om påsen är skadad (eller kontakta omedelbart Kite).

Upptining

- Placera infusionspåsen inuti en andra påse.
- Tina Yescarta vid ca 37 °C genom att använda vattenbad eller en torr upptiningsmetod tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i påsen för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar finns kvar ska du fortsätta att försiktigt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material bör lösas upp med försiktig manuell blandning. Tvätta inte, centrifugera inte och/eller resuspendera inte Yescarta i nya medier före infusionen. Tining bör ta ca 3-5 minuter.
- Efter upptining är Yescarta stabilt i rumstemperatur (20 °C-25 °C) i upp till 3 timmar. Yescarta-infusionen måste dock påbörjas inom 30 minuter efter att upptiningen avslutats.

Administrering

- Ett leukoreducerande filter får inte användas.
- Tocilizumab och akututrustning måste finnas tillgängliga före infusion och under övervakningsperioden. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en bristsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över bristsituationer, måste lämpliga alternativa åtgärder för behandling av CRS i stället för tocilizumab finnas före infusion.
- Centralvenös access rekommenderas för administrering av Yescarta.
- Endast för autolog användning.
- Kontrollera patient-ID igen så att det överensstämmer med patientidentifieringsnumren på Yescarta-påsen.
- Skölj slangen med 0,9 % natriumkloridlösning (0,154 mmol natrium per ml) före infusion.
- Infundera hela innehållet i Yescarta-påsen inom 30 minuter via antingen gravitation eller en peristaltisk pump.
- Skaka påsen försiktigt under Yescarta-infusionen för att förhindra att cellerna klumpar ihop sig.
- Skölj slangen med 0,9 % natriumkloridlösning (0,154 mmol natrium per ml) med samma infusionshastighet efter att hela innehållet i påsen infunderats, för att säkerställa att all Yescarta tillförs.

Oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering måste gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall följas. Arbetsytor och material som eventuellt har varit i kontakt med Yescarta måste dekontamineras med lämpligt desinficeringsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Yescarta (fast och flytande avfall) ska hanteras och destrueras som potentiellt smittsamt avfall i enlighet med gällande riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1299/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornien
CA 90245
USA

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning, samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Viktiga delar:

Tillgång till tocilizumab och kvalificering av kliniken

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att sjukhus och deras associerade kliniker som dispenserar Yescarta är specialkvalificerade i enlighet med det överenskomna kontroldistributionsprogrammet genom att:

- säkerställa att det finns omedelbar tillgång till minst 1 dos av tocilizumab på plats för varje patient innan infusion av Yescarta. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste innehavaren av godkännande för försäljning verifiera att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.
- säkerställa att den sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av en patient har slutfört utbildningsprogrammet.

Utbildningsprogram – Innan Yescarta lanseras i vart och ett av medlemsländerna måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utbildningsmaterialets innehåll och format.

Utbildningsprogram för hälso- och sjukvårdspersonal

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal i varje medlemsland där Yescarta marknadsförs, som förväntas förskriva, dispensera och administrera Yescarta, ska förses med ett vägledningsdokument för att:

- underlätta identifiering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- hantera CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- säkerställa adekvat monitorering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- underlätta tillhandahållande av all relevant information till patienter
- säkerställa att biverkningar rapporteras på ett adekvat och lämpligt sätt
- säkerställa att utförliga anvisningar om upptagningsproceduren tillhandahålls
- innan en patient behandlas, säkerställa att minst 1 dos tocilizumab för varje patient är tillgänglig på kliniken; om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, säkerställa att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.

Patientutbildningsprogram

Informera och förklara för patienter

- riskerna för CRS och allvarliga neurologiska biverkningar i samband med behandling med Yescarta
- behovet av att omedelbart rapportera symtomen till deras behandlande läkare
- behovet av att vara kvar i omedelbar närhet till platsen där de fått Yescarta i minst 4 veckor efter Yescarta-infusion
- alltid ha patientkortet för nödsituationer med sig

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): I syfte att	• Uppdateringsrapporter:

Beskrivning	Förfalldatum
bedöma säkerhetsprofilen inklusive långsiktig säkerhet för patienter med B-lymfocyt maligniteter behandlade med axikabtagenciloleucel efter marknadsföring, ska den sökande utföra och lämna in en studie baserad på ett register.	Årliga säkerhetsrapporter och interimrapporter vart 5:e år • Slutlig rapport av studieresultat: december 2038

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERBEHÅLLARE (KASSETT)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Yescarta 0,4–2 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion
axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa T-celler som transducerats med retroviral vektor som kodar för en anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimär antigenreceptor (CAR) med en måldos på 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler/kg.

Detta läkemedel innehåller celler av humant ursprung

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Cryostor CS10 (innehåller DMSO), humant albumin, natriumklorid. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

En steril infusionspåse.

Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej bestrålas.

Blanda försiktigt innehållet i påsen under upptiningen.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

STOPP. Bekräfta patientens ID-nummer före infusion.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara fryst i gasfas av flytande kväve ≤ -150 °C.
Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för omhändertagande av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1299/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:
SEC:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yescarta $0,4-2 \times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion
axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)
Endast för intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ENHET

En steril infusionspåse.
Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.
Verifiera patientens ID-nummer.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Yescarta 0,4–2 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs igenom det noga och följ anvisningarna på det.
- Visa alltid patientkortet för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du besöker sjukhuset.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Yescarta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Yescarta
3. Hur Yescarta ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yescarta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Yescarta är och vad det används för

Yescarta är ett genterapeutiskt läkemedel för behandling av vuxna med aggressivt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och folliculärt lymfom (FL) som påverkar din lymfvävnad (del av immunförsvaret), vilket i sin tur påverkar en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter, samt andra organ i kroppen. Alltför många av dessa onormala vita blodkroppar ansamlas i dina vävnader och orsakar de symtom som du eventuellt har.

Läkemedlet är särskilt framställt för dig som en engångsbehandling med dina egna modifierade vita blodkroppar.

2. Vad du behöver veta innan du får Yescarta

Du ska inte få Yescarta:

- om du är allergisk mot axikabtagenciloleucel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du inte kan få behandling med så kallad lymfocytreducerande kemoterapi som minskar antalet vita blodkroppar i blodet (se också avsnitt 3, "Hur Yescarta ges").

Varningar och försiktighetsåtgärder

Yescarta tillverkas av dina egna vita blodkroppar och får endast ges till dig (autolog användning).

Innan du behandlas med Yescarta måste du tala om för läkaren om du:

- har problem med nervsystemet (t.ex. krampanfall, stroke eller minnesförlust).
- har njurproblem.
- har lågt antal blodkroppar (blodkroppsräkning).

- har genomgått en stamcellstransplantation under de senaste 4 månaderna.
- har några problem med lungor, hjärta eller blodtryck (lågt eller förhöjt).
- har tecken eller symtom på transplantat-mot-värdsjukdom. Detta händer när transplanterade celler angriper din kropp, vilket orsakar symtom som utslag, illamående, kräkning, diarré och blodig avföring.
- noterar att symtomen på din cancer förvärras. Om du har lymfom kan detta inkludera feber, svaghetskänsla, nattsvevningar, plötslig viktning.
- har en infektion. Infektionen kommer att behandlas innan du får Yescarta-infusionen.
- har haft en infektion med hepatit B, hepatit C eller humant immunbristvirus (hiv).

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), tala med din läkare innan du behandlas med Yescarta.

Tester och kontroller

Innan du ges Yescarta kommer din läkare att:

- kontrollera lungor, hjärta och blodtryck.
- leta efter tecken på infektion; en eventuell infektion kommer att behandlas innan du behandlas med Yescarta.
- kontrollera din cancer för att se om den förvärrats.
- leta efter tecken på transplantat-mot-värdsjukdom vilket kan uppstå efter en transplantation.
- kontrollera ditt blod avseende urinsyra och hur många cancerceller det finns i ditt blod. Detta visar om det är sannolikt att du kommer att utveckla ett tillstånd som kallas tumörlyssyndrom. Du kan få läkemedel som bidrar till att förhindra detta tillstånd.
- kontrollera om du har hepatit B-, hepatit C- eller hiv-infektion.
- kontrollera om du fått en vaccination under de föregående 6 veckorna eller om det är planerat att du ska få en under de kommande månaderna.

Efter det att du har behandlats med Yescarta

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du har något av följande:

- Frossa, extrem trötthet, svaghet, yrsel, huvudvärk, hosta, andfäddhet eller hjärtklappning, som kan vara symtom på ett tillstånd som är känt som cytokinfrisättningsyndrom. Mät din temperatur två gånger om dagen i 3–4 veckor efter behandling med Yescarta. Om din temperatur är förhöjd ska du genast uppsöka din läkare.
- Krampanfall, skakningar eller svårigheter att tala eller otydligt tal, medvetlöshet eller minskad medvetandenivå, förvirring och desorientering, försämrad balans eller koordination
- Feber, som kan vara ett symtom på en infektion.
- Extrem trötthet, svaghet och andfäddhet, som kan vara symtom på brist på röda blodkroppar.
- Blödning eller att du lättare får blåmärken, vilket kan vara symtom på låga nivåer av blodkroppar som kallas blodplättar.

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera ditt blodkroppantal eftersom antalet blodkroppar och andra blodkomponenter kan minska.

Du ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), ska du tala med din läkare eller sjuksköterska innan du behandlas med Yescarta. Din läkare måste eventuellt ge dig särskild vård under din behandling med Yescarta.

I vissa fall kanske det inte är möjligt att gå vidare med den planerade behandlingen med Yescarta. Till exempel:

- Om infusion med Yescarta fördröjs mer än 2 veckor efter att du har fått förberedande kemoterapi måste du eventuellt få mer förberedande kemoterapi.

Barn och ungdomar

Yescarta får inte användas av barn och ungdomar under 18 år eftersom Yescarta inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Yescarta

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Innan du får Yescarta ska du berätta för din läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel som försvagar immunsystemet, såsom kortison, eftersom dessa läkemedel kan störa effekten av Yescarta.

I synnerhet får du inte ges vissa vacciner som kallas levande vacciner:

- under de 6 veckorna innan du ges den korta kuren med kemoterapi (kallas lymfocytreducerande kemoterapi) för att förbereda din kropp för Yescarta-cellerna.
- under Yescarta-behandling.
- efter behandling medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med din läkare om du måste vaccineras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel. Detta beror på att effekterna av Yescarta hos gravida eller ammande kvinnor är okända, och det kan skada ditt ofödda barn eller ditt ammade barn.

- Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med Yescarta, tala omedelbart med din läkare.
- Du kommer att få göra ett graviditetstest innan behandlingen startar. Yescarta kan endast ges om resultatet visar att du inte är gravid.

Diskutera graviditet med din läkare om du har fått Yescarta.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa personer kan känna sig trötta, yra eller ha skakningar efter att de fått Yescarta. Om detta händer dig ska du inte köra bil eller använda tunga maskiner förrän minst 8 veckor efter infusionen, eller tills din läkare säger att du är helt återställd.

Yescarta innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO) och rester av gentamicin

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium (huvudkomponenten i bordssalt) i varje infusionspåse. Detta motsvarar 15 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

Detta läkemedel innehåller DMSO och rester av gentamicin som kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

3. Hur Yescarta ges

Yescarta ges alltid av hälso- och sjukvårdspersonal. Det ges som dropp (infusion) i en ven (intravenöst).

- Eftersom Yescarta framställs från dina egna vita blodkroppar kommer dina blodkroppar att samlas in från dig för framställning av ditt läkemedel. Din läkare kommer att samla in en del av ditt blod via en kateter som placeras i en ven (en procedur som kallas leukoferes). En del av dina vita blodkroppar avskiljs från ditt blod och resten av blodet återförs till din ven. Detta kan ta 3 till 6 timmar och det kan behöva upprepas. Dina vita blodkroppar skickas iväg för att

tillverka Yescarta. Det tar vanligtvis cirka 3 till 4 veckor att få din Yescarta-behandling men tiden kan variera.

Läkemedel som ges innan Yescarta-behandling

Under de 30 till 60 minuterna innan du ges Yescarta kan du få andra läkemedel. Detta görs för att förhindra infusionsreaktioner och feber. Dessa andra läkemedel kan inkludera:

- paracetamol.
- ett antihistamin såsom difenhydramin.

Innan du får Yescarta, kommer du att få andra läkemedel såsom förberedande kemoterapi, vilket gör att dina modifierade vita blodkroppar i Yescarta förökar sig i kroppen när du får läkemedlet.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att kontrollera noga att detta läkemedel är ditt.

Hur du ges Yescarta

Yescarta ges alltid av en läkare på en kvalificerat behandlingsenhet.

- Yescarta ges som en engångsdos.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig en enda infusion av Yescarta genom en kateter som satts i en ven (intravenös infusion) under ca 30 minuter.

Du måste få Yescarta-infusionen på en kvalificerad klinik, och skrivs ut först när din läkare anser att det är säkert för dig att gå hem.

Din läkare kan ta blodprover för att kontrollera om du har biverkningar.

Efter det att du har fått Yescarta

- Planera att stanna kvar i närheten av sjukhuset där du behandlades i minst 4 veckor efter det att du har behandlats med Yescarta. Din läkare kommer att rekommendera att du återkommer till sjukhuset varje dag i minst 10 dagar och kommer att överväga om du måste stanna kvar på sjukhuset som inneliggande patient under de första 10 dagarna efter infusion. Detta görs för att läkaren ska kunna kontrollera om din behandling fungerar och hjälpa dig om du får biverkningar.

Om du missar något besök ska du ringa din läkare eller den kvalificerade kliniken så snart som möjligt för att boka om ditt besök.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Yescarta kan orsaka biverkningar i immunsystemet, som kan vara allvarliga eller livshotande, och kan leda till dödsfall.

Följande biverkningar har rapporterats med Yescarta.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter)

- Feber, frossa, sänkt blodtryck, vilket kan orsaka symtom såsom yrsel, svindel, vätska i lungorna, som kan vara allvarligt och kan vara dödligt (alla dessa är symtom på ett tillstånd som kallas cytokinfrisättningsyndrom).
- Onormalt lågt antal vita blodkroppar, vilket kan öka din risk för infektioner.
- Medvetslöshet eller minskad medvetandenivå, förvirring eller minnesförlust på grund av störningar i hjärnans funktion, ofrivilliga skakningar (tremor), plötslig förvirring med agitation, desorientering, hallucinationer eller irritabilitet (delirium).

- Minskat antal röda blodkroppar (celler som transporterar syre): symtomen kan omfatta extrem trötthet med förlust av energi.
- Extrem trötthet.
- Lågt antal celler som hjälper till att koagulera blodet (trombocytopeni): symtomen kan omfatta överdriven eller förlängd blödning eller blåmärken.
- Muskel- och ledsmärta, ryggvärk.
- Feber eller frossa som kan vara tecken på en infektion.
- Huvudvärk.
- Höga nivåer av urinsyra eller socker (glukos), vilket visar sig i blodprover.
- Låga nivåer av natrium eller fosfat, vilket visar sig i blodprover.
- Illamående, förstoppning, diarré, buksmärta, kräkningar.
- Minskad aptit.
- Lågt blodtryck, yrsel.
- Andfäddhet, hosta.
- Snabba hjärtslag.
- Oregelbunden hjärtrytm (arytmi).
- Låga nivåer av immunglobuliner, vilket visar sig i blodprover, vilket kan leda till infektioner.
- Ansamling av vätskor i vävnad (ödem) vilket kan leda till svullnad, viktökning, svårighet att andas och minskad urinutsöndring.
- Brist på energi eller styrka, muskelsvaghet, svårighet att röra sig, muskelspasm.
- Hudutslag eller hudproblem.
- Svårighet att sova.
- Högt blodtryck.
- Förhöjda nivåer av leverenzymmer, vilket visar sig i blodprover.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Muntorrhet, uttorkning, svårighet att svälja.
- Smärta i händer eller fötter.
- Höga nivåer av bilirubin, vilket visar sig i blodprover.
- Låga nivåer av albumin, kalium eller kalcium, vilket visar sig i blodprover.
- Låg syrenivå i blodet.
- Fel på njurarna som gör att vätska ansamlas i kroppen, vilket kan vara allvarligt eller livshotande.
- Svullnad i extremiteterna, vätska omkring lungorna (pleurautgjutning).
- Ändring av blodets förmåga att bilda blodproppar (koagulopati): symtomen kan omfatta överdriven eller förlängd blödning eller blåmärken.
- Synförändringar som gör det svårt att se saker (synförsämring).
- Smärta.
- Plötsligt oväntat hjärtstopp (hjärtstillestånd): detta är allvarligt och livshotande.
- Hjärtsvikt.
- Blodproppar: symtomen kan omfatta smärta i bröstet eller övre delen av ryggen, svårighet att andas, upphostning av blod eller krampande smärta, svullnad i ett enda ben, varm och mörk hud runt det smärtsamma området.
- Kramper (krampanfall, inklusive krampanfall som kan vara långvariga och livshotande).
- Oförmåga att röra på ena sidan av kroppen.
- Överkänslighet: symtom såsom hudutslag, klåda, svullnad och anafylaxi.
- Humörstörningar.
- Näsinflammation.
- Svaghet eller oförmåga att röra på ena sidan av kroppen, vilket gör det svårt att utföra dagliga aktiviteter såsom att äta eller klä på sig.
- Förlust av kontroll över kroppsrörelser.
- Förlust av rörelse av muskler i ansiktet.
- Ängest.
- Oförmåga att andas på egen hand (andningssvikt).
- Viktförlust.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Svårighet att förstå siffror.
- Nedbrytning av muskelvävnad som leder till frisättning av muskelfiber i blodet.
- Minst två organ som inte fungerar på rätt sätt (t.ex. lever, lungor och njurar), vilket kräver medicinsk behandling och/eller förfaranden som återställer normal organfunktion.
- Svullnad i ryggmärgen, vilket kan orsaka partiell eller total förlamning av extremiteter och bål.
- Förlamning av alla fyra extremiteter.
- Tillstånd av svår systemisk inflammation.

Berätta omedelbart för din läkare om du får någon av de biverkningar som anges ovan. Försök inte att behandla dina symtom själv med andra läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Yescarta ska förvaras

Följande information är endast avsedd för läkare.

Används före det utgångsdatum som anges på behållarens etikett och infusionspåsen.

Förvaras i frys i gasfasen av flytande kväve ≤ -150 °C tills det tinas upp för användning. Läkemedlet ska inte frysas igen.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Yescarta innehåller

- Den aktiva substansen är axikabtagenciloleucel. Varje patientspecifik påse för engångsinfusion innehåller en dispersion av anti-CD19 CAR T-celler i cirka 68 ml för en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler/kg.
- Övriga innehållsämnen är: Cryostor CS10 (innehåller DMSO), natriumklorid, humant albumin. Se avsnitt 2 ”Yescarta innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO) och rester av gentamicin”.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana blodkroppar.

Läkemedlets utseende och förpackning

Yescarta är en klar till ogenomskinlig, vit till röd dispersion för infusion, och levereras i en infusionspåse individuellt förpackad i en metallkassett. En påse för engångsinfusion innehåller cirka 68 ml celldispersion.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Det finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är viktigt att läsa igenom hela innehållet av denna procedur innan Yescarta administreras.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Yescarta måste transporteras inom kliniken i stängda, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Sjukvårdspersonal som hanterar Yescarta måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (bära skyddshandskar och skyddsglasögon) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.

Arbetsytor och material som potentiellt har varit i kontakt med Yescarta måste dekontamineras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av mänskligt ursprung.

Förberedelser före administrering

- Säkerställ att patientens identitet (ID) matchar patientens ID-nummer på Yescarta-kassetten.
- Yescarta-påsen får inte tas ur metallkassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patientens ID har bekräftats, ta ut Yescarta-påsen ur metallkassetten.
- Kontrollera att patientinformationen på metallkassetetiketten motsvarar den på påsetiketten.
- Inspektera produktpåsen för eventuella skador eller sprickor före upptining. Om påsen har skador ska lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall följas (eller kontakta omedelbart Kite).

Upptining

- Placera infusionspåsen inuti en andra påse.
- Tina Yescarta vid ca 37 °C med hjälp av antingen ett vattenbad eller torr upptining tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i påsen för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar kvarstår, fortsätt att varsamt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material ska kunna sönderdelas genom varsam manuell blandning. Yescarta får inte tvättas, centrifugeras, och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion. Upptining tar ca 3 till 5 minuter.
- När Yescarta har tinat är det stabilt i rumstemperatur (20 °C–25 °C) i upp till 3 timmar. Infusionen av Yescarta måste dock påbörjas inom 30 minuter efter att upptiningen avslutats.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

Administrering

- Läkemedlet måste administreras på en kvalificerad behandlingsenhet av läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med Yescarta.
- Säkerställ att minst 1 dos av tocilizumab per patient och akututrustning finns tillgängligt före infusionen och under återhämtningsperioden. Sjukhus måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, säkerställa att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.
- Patientens identitet (ID) måste matcha patientens ID-nummer på infusionspåsen.
- Yescarta är endast avsett för autolog användning.
- Yescarta måste administreras som en intravenös infusion med hjälp av en latexfri slang för intravenöst bruk, utan leukocytreducerande filter, inom 30 minuter, antingen via gravitation eller med en peristaltisk pump.

- Skaka påsen försiktigt under Yescarta-infusionen för att förhindra att cellerna klumpar ihop sig. Allt innehåll i infusionspåsen måste infunderas.
- En steril injektionsvätska, lösning, som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) måste användas för att skölja igenom slangen före infusionen samt för ursköljning efter infusionen. När hela Yescarta-mängden har infunderats måste infusionspåsen sköljas med 10–30 ml injektionsvätska, lösning, som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) genom ”back priming” för att säkerställa att patienten infunderas så många celler som möjligt.

Oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering måste gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall följas. Arbetsytor och material som eventuellt har varit i kontakt med Yescarta måste dekontamineras med lämpligt desinficeringsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för destruering av läkemedlet

Ej använt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Yescarta (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt smittasamt avfall enligt gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall.