

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 rakku infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Yescarta (aksikabtagentsiloleutseel) on geenmuundatud autoloogsete rakkude põhine ravim, mis sisaldab T-rakke, mis saadi *ex vivo* retroviraalse vektoriga, mis ekspresseerib CD19 vastu suunatud kimäärset antigeeni retseptorit (CAR). See koosneb hiirest pärinevast CD19-vastasest üheaahelalisest varieeruvast antikehafragmendist (ScFv), millega on liidetud CD28 kostimulatoorne domeen ja CD3-dzeeta signaliseeriv domeen.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga patsiendispetsiifiline Yescarta infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas koguses aksikabtagentsiloleutseeli autoloogseid T-rakke, mis on geneetiliselt modifitseeritud ekspresseerima CD19-vastast kimäärset antigeeni retseptorit (CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke). Ravim on pakendatud ühte infusioonikotti, mis sisaldab infusioonidispersiooni sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku kehamassi kg kohta (vahemik: 1×10^6 ... 2×10^6 rakku/kg), maksimaalselt 2×10^8 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku suspendeerituna krüosäilituslahuses.

Iga infusioonikott sisaldab umbes 68 ml infusioonidispersiooni.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks Yescarta infusioonikott sisaldab 300 mg naatriumi ja 3,4 ml dimetüülsulfoksiidi (DMSO). Yescarta võib sisaldada gentamütsiini jääke.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM-

Infusioonidispersioon.

Läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Yescarta on näidustatud difuusse B-suurrakklümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) ja kõrgmaliigse B-rakklümfoomi (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast retsidiivi 12 kuu jooksul alates esimese rea kemoimmunoteraapia lõppu või refrakteerumist.

Yescarta on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) DLBCL-i ja primaarse mediastinaalse B-suurrakklümfoomi (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset raviliini.

Yescarta on näidustatud r/r follikulaarse lümfoomi (FL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kolme või enam süsteemset raviliini.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Yescarta't peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses arst, kellel on hematoloogiliste malignsete haiguste ravi kogemus ning kes on saanud selle ravimi manustamise ja patsientide haldamise väljaõppe.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) puhuks peab enne Yescarta infusiooni olema käepärast vähemalt üks annus totalsilizumabi ja elustamisvahendid. Kvalifitseeritud ravikeskusel peab olema juurdepääs täiendavale totalsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni teostamist olema saadaval totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Annustamine

Yescarta on ette nähtud autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest infusiooniannusest, mis sisaldab CAR-positiivsete elujõulist T-rakkude infusioonidispersiooni ühes infusioonikotis. Sihtannus on 2×10^6 CAR-positiivset elujõulist T-rakku kehakaalu kg kohta (vahemikus $1 \times 10^6 \dots 2 \times 10^6$ rakku kg kohta), maksimaalselt 2×10^8 CAR-positiivset elujõulist T-rakku patsientide puhul, kelle kehakaal on 100 kg või üle selle.

Enne lümfodepletsioonravi alustamist tuleb veenduda Yescarta kättesaadavuses.

Eelnev ravi (lümfotsüüte vähendav keemiaravi)

- Enne Yescarta infusiooni tuleb manustada lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis on 500 mg/m^2 tsüklofosfamiidi intravenoosselt ja 30 mg/m^2 fludarabiini intravenoosselt. Soovitav aeg on 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta infusiooni.

Premedikatsioon

- Infusioonireaktsiooni tekkevõimaluse vähendamiseks on soovitatav manustada 500...1000 mg paratsetamooli suukaudselt ja 12,5...25 mg difenhüdramiini intravenoosselt või suukaudselt või samaväärseid ravimeid premedikatsiooniks ligikaudu 1 tund enne Yescarta infusiooni.
- Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Jälgimine

- Pärast infusiooni tuleb patsiente igapäevaselt jälgida vähemalt esimesed 7 päeva võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste kõrvalnähtude ja muude toksilisuste osas. Arstid võivad kaaluda haiglaravi esimese 7 päeva jooksul või tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste kõrvaltoimete esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel.
- Infusioonile järgneva 7 päeva jooksul tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisel.
- Patsiendid peavad jääma kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni.

Eirirühmad

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooniga patsiendid

Aktiivse HIV-, HBV- ja HCV-infektsiooniga patsientide osas on kliinilised kogemused piiratud.

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Yescarta ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Yescarta manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Yescarta't ei tohi allutada kiirgusele. Kasutada ei tohi leukotsüüte vähendavat filtrit.

Enne manustamist tuleb teha kindlaks, et patsiendi isik vastaks Yescarta infusioonikotil ja kassetil märgitud kordumatule patsienditeabele.

Manustamine

- Kasutada ei tohi leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni olema käepärast totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Yescarta on mõeldud ainult autoloogseks kasutamiseks, kontrollida tuleb, kas patsiendi isik vastab Yescarta infusioonikotil olevatele patsiendiandmetele.
- Kui voolik on eeltäidetud, tuleb Yescarta infusioonikoti kogu sisu infundeerida 30 minuti jooksul kas isevoolu teel või peristaltilise pumbaga.

Yescarta ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral kasutatavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on toodud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) või gentamütsiini (võimaliku jääkkoguse) suhtes.

Arvesse tuleb võtta lümfotsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Rakendada tuleb rakupõhiste kõrgtehnoloogiliste ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitada 30 aastat pärast ravimi kõlblikkusaja lõppu.

Autoloogne kasutamine

Yescarta on mõeldud üksnes autoloogseks kasutamiseks ning seda ei tohi ühelgi tingimusel manustada teistele patsientidele. Enne infusiooni peab kontrollima, et patsiendi isik vastab Yescarta infusioonikotil ja -kassetil olevatele patsiendiandmetele. Yescarta't ei tohi infundeerida, kui patsiendispetsiifilisel infusioonikotil ja kassetietiketil olev teave ei vasta patsiendi isikuandmetele.

Üldine

Arvesse tuleb võtta lümfotsüüte vähendava keemiaraviga seotud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

Ravi edasilükkamise põhjused

Yescarta raviga kaasnevate riskide tõttu tuleb infusioon edasi lükata, kui patsiendil on ükskõik milline järgmistest seisunditest.

- Ravimata tõsised kõrvaltoimed (eelkõige pulmonaalsed reaktsioonid, südamega seotud reaktsioonid või hüpotensioon), sealhulgas seoses eelneva keemiaraviga.
- Aktiivne ravimata infektsioon.
- Aktiivne siiriku reaktsioon peremehe vastu.

Mõnel juhul võib ravi pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi manustamist edasi lükata. Kui infusioon on edasi lükatud rohkem kui 2 nädalat pärast seda, kui patsiendile on manustatud lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, peab uuesti manustama lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (vt lõik 4.2).

Jälgimine pärast infusiooni

Pärast infusiooni tuleb patsiente igapäevaselt jälgida vähemalt esimesed 7 päeva võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste kõrvalnähtude ja muude toksilisuste osas. Arstid võivad kaaluda haiglaravi esimese 7 päeva jooksul või tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste kõrvaltoimete esimeste tunnuste või sümptomite ilmnemisel. Patsiente tuleb 7 päeva jooksul pärast infusiooni jälgida arsti äranägemise järgi.

Patsiendid peavad jääma kvalifitseeritud ravikeskuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni ja pöörduma kohe arsti poole, kui tekivad tsütokiinide vabanemise sündroomi tunnused või sümptomid või neuroloogilised kõrvaltoimed. Lähtuvalt reaktsiooni raskusastmest tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid ja organite funktsiooni.

Nakkusetekitaja ülekandumine

Kuigi Yescarta't on testitud steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad Yescarta't manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajadusel asjakohaselt ravima.

Seroloogiline testimine

HBV, HCV ja HIV sõeluuring peab toimuma enne rakkude kogumist Yescarta tootmiseks (vt lõik 4.2).

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Yescarta'ga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, organeid, kudesid ega rakke.

Kaasnev haigus

Aktiivse kesknärvisüsteemi (KNS) häire või ebapiisava neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsiooniga patsientidel tekivad suurema tõenäosusega kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud allpool ja mis nõuavad eritähelepanu.

Primaarne kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom

Puuduvad kogemused Yescarta kasutamise kohta patsientidel, kellel on primaarne kesknärvisüsteemi lümfoom. Seetõttu ei ole Yescarta riski/kasu profiili sellele populatsioonile kindlaks määratud.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Peaaegu kõigil patsientidel esines teatud määral tsütokiinide vabanemise sündroom. Raskekujuline tsütokiinide vabanemise sündroom, sh eluohtlikud ja surmaga lõppevad reaktsioonid, esines Yescarta puhul väga sageli, kusjuures aeg selle ilmnemiseni oli ZUMA-1 ja ZUMA-7 uuringutes 1...12 päeva ja ZUMA-5 uuringus 1...11 päeva (vt lõik 4.8). Tsütokiinide vabanemise sündroomi tuleb ravida arsti äranägemisel, lähtudes patsiendi kliinilisest seisundist ja vastavalt tabelis 1 esitatud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravialgoritmile. Yescarta'ga seotud mõõduka või raske tsütokiinide vabanemise sündroomi korral on manustatud interleukiin-6 (IL-6) retseptori inhibiitoritel põhinevat ravi, näiteks totsilizumabi.

CRS-i diagnoos nõuab teiste süsteemsete põletikuliste reaktsioonide, sealhulgas infektsioonide välistamist.

Yescarta'ga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi

Enne Yescarta infusiooni peab kohapeal olema kättesaadav vähemalt üks interleukiin 6 (IL6) retseptori inhibiitori totsilizumabi annus patsiendi kohta. Kvalifitseeritud ravikeskusel peab olema juurdepääs täiendavale totsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad ravikeskusel olema saadaval totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Yescarta'ga ravitud patsientidel esinevate teatud tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomite leevendamiseks on välja töötatud ravialgoritmid. Need hõlmavad totsilizumabi või totsilizumabi ja kortikosteroidide kasutamist tsütokiinide vabanemise sündroomi mõõdukate, raskete või eluohtlike sümptomite puhul, mis on kokku võetud tabelis 1. 2. või kõrgema astme tsütokiinide vabanemise sündroomiga (nt hüpotensioon, mis ei reageeri vedelikele, või hüpoksia, mis nõuab lisahapniku andmist) patsiente tuleb jälgida pideva südameelemetria ja pulssoksümeetria abil. Raske tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientidel tuleb kaaluda ehk kardioogrammi tegemist südamefunktsiooni hindamiseks. Raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi puhul kaaluda toetavat intensiivravi.

Yescarta't ei tohi manustada patsientidele, kellel on aktiivsed infektsioonid või põletikulised haigused, enne kui need seisundid on paranenud.

Tsütokiinide vabanemise sündroom seostub teadaolevalt lõpporgani düsfunktsiooniga (nt maks, neerud, süda või kopsud). Lisaks võib tsütokiinide vabanemise sündroomi kontekstis tekkida olemasolevate organipatoloogiate ägenemine. Meditsiiniliselt olulise südame düsfunktsiooniga patsiente tuleb ravida kriitilise ravi standardeid järgides, tehes näiteks ehk kardiograafia.

Raske või ravile mittealluva tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientide puhul tuleb kaaluda hindamist hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi / makrofaagide aktiveerumise sündroomi (*haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS) suhtes.

Totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamise järgselt jätkub Yescarta levik ja see püsib. Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistid ei ole Yescarta'ga seonduva tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks soovitatavad.

Tabel 1. Tsütokiinide vabanemise sündroomi astmed ja ravijuhend

Tsütokiinide vabanemise sündroomi aste^a	Totsilizumaab	Kortikosteroidid
1. aste Sümptomid nõuavad vaid sümptomaatilist ravi (nt palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, müalgia, halb enesetunne).	Kui ei parane 24 tunniga, ravida nagu 2. astet	N/A
2. aste Sümptomid nõuavad mõõdukat sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve alla 40% FiO ₂ või hüpotensioon, mis reageerib vedelikele või ühe vasopressori madalale annusele, või 2. astme organtoksilisus ^b .	Manustada totsilizumabi ^c 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni vältel (mitte üle 800 mg/kg). Korrata totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel, vastavalt vajadusele, kui ei reageeri intravenoossetele vedelikele või lisahapniku annuse suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24-tunnise perioodi vältel, kokku maksimaalselt 4 annust, kui puuduvad tsütokiinide vabanemise sündroomi kliinilise paranemise nähud ja sümptomid või ravivastuse puudumisel totsilizumabi teisele või järgnevale annustele, kaaluge tsütokiinide vabanemise sündroomi korral teisi ravimeetodeid.	Ravida vastavalt 3. astmele, kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabravi alustamisest ei ole seisund paranenud.
3. aste Sümptomid nõuavad agressiivset sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve üle või võrdub 40% FiO ₂ või hüpotensioon, mis nõuab suurt annust või mitut vasopressorit, või 3. astme organtoksilisus või 4. astme transminiit.	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või võrdsel määral deksametasooni (nt 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel). Jätkata kortikosteroidide kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust. Kui ei parane, siis ravige vastavalt 4. astmele (vt allpool).
4. aste Eluohtlikud sümptomid. Nõuab hingamistuge või pidevat venovenoset hemodialüüsi või 4. astme organtoksilisus (v.a transminiit).	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas 3 päeva jooksul; kui seisund paraneb, siis jätkata ülalkirjeldatud viisil. Kui seisund ei parane või tekib ägenemine, kaaluda muid immunosuppressante.

N/A = ei ole saadaval / ei kohaldata

(a) Lee et al. 2014

(b) Neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi vt tabelist 2

(c) Üksikasju vt totsilizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Yescarta'ga ravitud patsientidel on väga sageli täheldatud raskeid neuroloogilisi kõrvaltoimeid ehk immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), mis võib olla eluohtlik või surmaga lõppeda. Selle tekkimise mediaanne aeg oli pärast Yescarta infusiooni 6 päeva (vahemik: 1...133 päeva) uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-7 ja 7 päeva (vahemik: 1...177 päeva) uuringus ZUMA-5 (vt lõik 4.8). Suurema riskiga võivad olla patsiendid, kellel on varem esinenud kesknärvisüsteemi häireid, nt krampihooge või tserebrovaskulaarset isheemiat. Yescarta'ga ravitud patsientidel on teatatud surmaga lõppenud ja rasketest ajuturse juhtumitest.

Patsiente, kellel tekib 2. või kõrgema astme neuroloogiline toksilisus / ICANS, tuleb jälgida pideva südame telemeetria ja pulssoksümeetria abil. Raske või eluohtliku neuroloogilise toksilisuse / ICANS-i korral tuleb tagada toetav intensiivravi. 2. või kõrgema astme kõrvaltoimete korral tuleb kliinilise näidustuse korral kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid. Yescarta'ga ravitud patsientidel esinevate neuroloogiliste kõrvaltoimete leevendamiseks on välja töötatud ravialgoritmid. Need hõlmavad totsilizumabi (kaasuva tsütokiinide vabanemise sündroomi korral) ja/või kortikosteroidide kasutamist mõõdukate, raskete või eluohtlike neuroloogiliste kõrvaltoimete puhul, mis on kokku võetud tabelis 2.

Tabel 2. Neuroloogiliste kõrvaltoimete / ICANS-i astmed ja ravijuhend

Hinnanguline aste	Kaasuv tsütokiinide vabanemise sündroom	Kaasuva tsütokiinide vabanemise sündroomita
2. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks vastavalt tabelile 1. Kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabravi alustamisest ei ole seisund paranenud, manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel, kui teisi kortikosteroide juba ei võeta. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.	Manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.
	Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	
3. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks vastavalt tabelile 1.	Manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel.
	Lisaks manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt koos totsilizumabi esimese annusega ning korrata annust iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.	Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust.
	Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	
4. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks vastavalt tabelile 1.	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas 3 päeva jooksul; kui seisund paraneb, siis jätkata ülalkirjeldatud viisil.
	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas koos totsilizumabi esimese annusega ning jätkata metüülprednisolooni manustamist 1000 mg intravenoosselt ööpäevas veel 2 ööpäeva; paranemise korral jätkata ülaltoodud kirjelduse järgi.	Kui ei parane, kaaluge 1000 mg metüülprednisolooni manustamist intravenoosselt 3 korda ööpäevas või alternatiivset ravi. ^a
	Kui ei parane, kaaluge 1000 mg metüülprednisolooni manustamist intravenoosselt 3 korda ööpäevas või alternatiivset ravi. ^a	
	Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	

a. Alternatiivne ravi hõlmab muu hulgas järgmisi ravimeid: anakinra, siltuksimab, ruksolitiniib, tsüklofosfamiid, IVIG ja ATG

Infektsioonid ja febriline neutropeenia

Yescarta'ga koos on väga sageli täheldatud raskete infektsioonide esinemist (vt lõik 4.8). Immunosupresseeritud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud oportunistlikest infektsioonidest, sealhulgas dissemineerunud seeninfektsioonidest.

Patsiente tuleb Yescarta infusiooni eel, ajal ja järel jälgida infektsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning vastavalt ravida. Profülaktilisi antimikroobseid ravimeid tuleb manustada vastavalt asutuses kehtivatele tavajuhistele.

Pärast Yescarta infusiooni on patsientidel täheldatud febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8), mis võib kaasneda tsütokiinide vabanemise sündroomiga. Febrilse neutropeenia korral tuleb kaaluda infektsiooni võimalust ning ravida meditsiinilise näidustuse järgi laiaspektriliste antibiootikumide, vedelike ja muu toetava raviga.

Viiruse reaktivatsioon

B-rakkude vastu suunatud ravimeid saavatel patsientidel võib tekkida HBV reaktivatsioon, mis teatud juhtudel võib lõppeda fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surmaga.

Yescartaga ravitud patsientidel, keda on varem ravitud ka muude immunosuppressantidega, on teatatud John Cunninghami (JC) viiruse reaktivatsioonist, mis põhjustab progresseeruvat hulgikoldelist leukoentsefalopaatiat. Teatatud on surmlõppega juhtumitest. Neil immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel tekivad või süvenevad neuroloogilised sümptomid, tuleb arvestada progresseeruva hulgikoldelise leukoentsefalopaatia võimalusega ning teha asjakohane diagnostiline hindamine.

On teatatud HHV-6 viiruse reaktiveerumisega seotud eluohtlikest ja surmaga lõppenud teistest juhtudest.

Pikaajalised tsütopeeniad

Pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Yescarta infusiooni võib tsütopeenia patsientidel püsida mitu nädalat ja neid peab ravima vastavalt ravijuhenditele. Pärast Yescarta infusiooni tekkisid väga sageli 3. või kõrgema astme pikaajalised tsütopeeniad, sh trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia. Pärast Yescarta infusiooni tuleb jälgida patsiendi vererakkude hulka.

Hüpagammaglobulineemia

Yescarta-ravi saavatel patsientidel võib tekkida B-rakkude aplaasia, mis viib hüpagammaglobulineemiani. Yescarta'ga ravitud patsientidel on väga sageli täheldatud hüpagammaglobulineemiat (vt lõik 4.8). Hüpagammaglobulineemia põhjustab patsientidel eelsoodumuse infektsioonidele. Pärast ravi Yescarta'ga tuleb jälgida immunoglobuliinide taset ning rakendada ennetusmeetmeid infektsioonide vältimiseks, antibiootikumprofülaktikat ja immunoglobuliinide asendusravi korduvate infektsioonide korral ning seda peab rakendama vastavalt ravijuhenditele.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Yescarta infusiooniga seoses võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksis, võivad olla tingitud Yescarta's sisalduvast DMSO-st või gentamütsiini jääkidest.

Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja, sealhulgas T-rakulise päritoluga

Yescarta'ga ravitaval patsientidel võivad tekkida sekundaarsed pahaloomulised kasvaja. T-rakkude pahaloomulistest kasvajatest on teatatud pärast hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja ravi BCMA-le või CD19-le suunatud CAR-T-rakulise raviga, sealhulgas Yescarta'ga. T-rakkude pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas CAR-positiivsetest pahaloomulistest kasvajatest on teatatud nädalate ja kuni mitme aasta jooksul pärast CAR-T-rakkudele suunatud CD19- või BCMA-ravi manustamist. On esinenud surmaga lõppenud juhte. Patsiente tuleb elukestvalt jälgida sekundaarsete pahaloomuliste kasvaja suhtes. T-rakulise päritoluga sekundaarse pahaloomulise kasvaja tekkimisel tuleb võtta ühendust ettevõttega, et saada juhiseid, kuidas patsiendilt testimiseks proove koguda.

Tuumori lüüsi sündroom (*tumour lysis syndrome, TLS*)

Aeg-ajalt on täheldatud TLS-i, mis võib olla raske. TLS-i riski vähendamiseks peavad patsiendid, kellel on tõusnud kusi happesisaldus või suur kasvajakoomus, saama enne Yescarta infusiooni allopurinooli või mõnd muud profülaktilist vahendit. Jälgida tuleb TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning juhtumeid ravida tavapärase ravisuuniste kohaselt.

CD19-negatiivne haigus

Yescarta kasutamise kogemused patsientidel, kes on saanud varasemat CD19-le suunatud ravi, on piiratud. Yescarta ei ole soovitatav, kui patsiendil on taastekkinud CD19-negatiivne haigus pärast eelnevat CD19-vastast ravi.

Yescarta'ga ravi saanud CD19-negatiivsete patsientide kohta on andmed piiratud ja on võimalik, et CD19-negatiivsed patsiendid võivad CD19-positiivsete patsientidega võrreldes saada vähem kasu. Immunohistokeemiliselt võivad CD19-negatiivsed patsiendid siiski CD19 ekspresseerida ja on näidatud, et nad saavad ravist Yescarta'ga kasu. CD19-negatiivsete patsientide ravimisel Yescarta'ga tuleb kaaluda ravi võimalikke riske ja kasu.

Pikaajaline järelkontroll

Patsientidelt eeldatakse registreerumist registriuuringusse, et Yescarta pikaajalist ohutust ja efektiivsust paremini tundma õppida.

Abiained (naatrium)

Ravim sisaldab 300 mg naatriumi infusioonikoti kohta, mis on võrdne 15% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalse ööpäevase kogusega täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Yescarta'ga ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud.

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine võib mõjutada Yescarta toimet. Seetõttu ei soovitata süsteemsete kortikosteroidide profülaktilist kasutamist enne infusiooni (vt lõik 4.2).

Toksilisuse ravijuhendile vastav kortikosteroidide manustamine ei mõjuta CAR T-rakkude levikut ja püsivust.

Elusvaktsiinid

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Yescarta'ga ravi ajal või järel ei ole uuritud. Vaktsineerimine elusvaktsiinidega ei ole ettevaatuse mõttes soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfodepletsiooni põhjustava kemoterapia algust, Yescarta-ravi ajal ning kuni ravile järgneva immuunsüsteemi taastumiseni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljastumisvõimelised naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne Yescarta-ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelistel naistel välistada rasedus.

Teavet tõhusate rasestumisvastaste vahendite vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel leiate lümfotsüüte vähendava keemiaravi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kokkupuute kohta on andmeid ebapiisavalt soovitude andmiseks rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse osas peale ravi Yescarta'ga.

Rasedus

Yescarta kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Yescarta'ga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse loomkatseid hindamaks, kas see võib rasedale naisele manustamise korral põhjustada lootekahjustusi (vt lõik 5.3).

Ei ole teada, kas Yescarta võib üle kanduda lootele. Toimemehhanismist lähtuvalt on tõenäoline, et kui üle kantud rakud läbivad platsenta, võivad nad põhjustada lootetoksilisust, sh B-rakulist lümfotsütopeeniat. Seepärast ei ole Yescarta soovitatav rasedatele naistele ega viljastumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid naisi tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. Rasestumist pärast Yescarta-ravi tuleb arutada raviarstiga.

Kaaluda tuleb Yescarta'ga ravi saanud emade vastsündinutel immunoglobuliinide ja B-rakkude sisalduse määramist.

Imetamine

Ei ole teada, kas Yescarta eritub rinnapiima või võib üle kanduda imikule. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Imetavaid naisi tuleb teavitada võimalikust riskist lapsele. Rinnaga toitmise katkestamine või Yescarta ravi katkestamine/ravist loobumine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Yescarta toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole loomkatsetega hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Yescarta mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Neuroloogiliste toimete, sh vaimse seisundi muutuste ja krampihoogude võimaluse tõttu peavad patsiendid hoiduma auto juhtimisest ja raskete masinate või potentsiaalselt ohtlike seadmete käsitlemisest vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni neuroloogiliste kõrvaltoimete kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Käesolevas lõigus kirjeldatud ohutusandmed pärinevad kokku 397 täiskasvanud patsiendilt, keda raviti Yescarta'ga kolmes mitmekeskuselises keskses kliinilises uuringus (ZUMA-1, ZUMA-5 ja ZUMA-7), ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõrvaltoimeteks loeti tähtsamate kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse käigus ilmnenu kõrvalnäht, mis loeti meditsiinilise hinnangu alusel mõistlikul määral seotuks aksikabtagentsiloleutseeliga.

Retsidiveerunud või refraktaarne DLBCL, PMBCL ja DLBCL, mis tulenevad follikulaarsest lümfoomist pärast kaht või enam süsteemset ravirida

ZUMA-1 ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Yescarta'ga ZUMA-1, I/II faasi uuringus, kus 108 patsienti said CAR-positiivseid T-rakke kehakaalul põhinevas soovitatud annuses. Kirjeldatud andmed on saadud 54 kuu pikkusest järelkontrolli analüüsist, milles järelkontrolli tegelik mediaanne kestus oli 23,5 kuud (vahemik 0,3...68,2 kuud).

Kõige olulisemad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (93%), entsefalopaatia (60%) ja infektsioonid (40%).

Masked kõrvaltoimed esinesid 51% patsientidest. Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad masked kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (22%), määramata patogeeni infektsioonid (15%), bakteriaalsed infektsioonid (6%), viirusinfektsioonid (6%), febrilne neutropeenia (5%) ja palavik (5%).

Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad 3. või kõrgema astme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (31%), määramata patogeeni infektsioon (19%), tsütokiinide vabanemise sündroom (11%), bakteriaalne infektsioon (9%), deliirium (6%), hüpertensioon (6%), hüpotensioon (6%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (6%) ja viirusinfektsioon (6%). Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema astme hematoloogilised kõrvaltoimed olid lümfopeenia (99%), leukopeenia (96%), neutropeenia (94%), aneemia (65%) ja trombotsütopeenia (56%).

DLBCL ja HGBL, mis retsidiiveeruvad 12 kuu jooksul alates esimese rea kemoimmunoteraapia lõppu või refraktsiooni

ZUMA-7 ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Yescarta'ga III faasi uuringus, kus 170 patsienti said kehakaalul põhineva soovitatava annuse CAR-positiivseid T-rakke. Kirjeldatud andmed pärinevad analüüsist, kus järelkontrolli mediaanne tegelik kestus oli 23,2 kuud (vahemik: 1,5...41,3 kuud).

Kõige tähtsamad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (92%), entsefalopaatia (49%) ja infektsioonid (45%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 54%-l patsientidest. Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (17%), entsefalopaatia (16%), määramata patogeeni infektsioonid (8%), palavik (6%) ning viirusinfektsioon (5%).

Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) esinevad 3. või kõrgema astme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (19%), määramata patogeeni infektsioonid (8%), tsütokiinide vabanemise sündroom (6%) ja bakteriaalne infektsioon (5%). Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema astme hematoloogilised kõrvaltoimed olid lümfopeenia (99%), leukopeenia (95%), neutropeenia (94%), aneemia (41%) ja trombotsütopeenia (26%).

Follikulaarne lümfoom pärast kolme või enam süsteemset ravirida

ZUMA-5 ohutusandmed kajastavad Yescarta kasutamist II faasi uuringus, milles 119 retsidiiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsienti said kehakaalul põhineva soovitatud annuse CAR-positiivseid T-rakke. Kirjeldatud andmed pärinevad 24 kuu järelkontrolli analüüsist, kus järelkontrolli mediaanne tegelik kestus oli 25,9 kuud (vahemik: 0,3 kuni 44,3 kuud).

Kõige olulisemad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (77%), infektsioonid (59%) ja entsefalopaatia (47%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 45%-l patsientidest. Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) tõsised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (16%), täpsustamata patogeensed infektsioonid (12%), tsütokiinide vabanemise sündroom (12%) ja bakteriaalsed infektsioonid (5%).

Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) 3. või kõrgema astme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (14%), täpsustamata patogeensed infektsioonid (11%), tsütokiinide vabanemise sündroom (6%) ja bakteriaalne infektsioon (5%). Kõige sagedamad 3. või kõrgema astme hematoloogilised kõrvaltoimed olid lümfopeenia (99%), leukopeenia (94%), neutropeenia (92%), trombotsütopeenia (34%) ja aneemia (33%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Käesolevas lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati patsientidel, keda raviti Yescarta'ga uuringutes ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) ja ZUMA-7 (n = 170), ning turustamisjärgsete teatiste põhjal. Kliinilistes uuringutes esinenud ja turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Yescarta'ga täheldatud ravimi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
	Väga sage	Määramata patogeeniga infektsioonid Viirusinfektsioon Bakteriaalsed infektsioon
	Sage	Seeninfektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		
	Harv	T-rakulise päritoluga sekundaarne pahaloomuline kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Väga sage	Febriilne neutropeenia [#] Neutropeenia [#] Lümfopeenia [#] Leukopeenia [#] Aneemia [#] Trombotsütopeenia [#]
	Sage	Koagulopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired		
	Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom Immunoglobuliini sisalduse vähenemine ^b
	Sage	Ülitundlikkus
	Aeg-ajalt	Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos*
Ainevahetus- ja toitumishäired		
	Väga sage	Hüponatreemia [#] Hüpopofateemia [#] Hüperurikeemia ^{***} Hüperglükeemia [#] Vähenenud söögiisu ^c
	Sage	Hüpokaleemia [#] Hüpokaltseemia [#] Hüpoalbumineemia [#] Dehüdratsioon ^d Kehakaalu langus
Psühhiaatrilised häired		
	Väga sage	Deliirium ^e Unetus
	Sage	Ärevus Afektiivne häire ^f
Närvisüsteemi häired		
	Väga sage	Entsefalopaatia ^g Treemor ^h Peavalu ⁱ Pearinglus ^j
	Sage	Ataksia ^k Krambihood, sh epileptiline seisund Hemiparees Näo paralüüs ^l Perifeerne neuropaatia ^m Müokloonus
	Aeg-ajalt	Kvadripleegia Seljaaju turse Müeliit Düskalkuulia
Silma kahjustused		
	Sage	Nägemiskahjustus ⁿ
Südame häired		
	Väga sage	Tahhükardia ^o Arütmia ^p

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
	Sage	Südame seiskumine Südamepuudulikkus ^q
Vaskulaarsed häired		
	Väga sage	Hüpotensioon ^f Hüpertensioon
	Sage	Tromboos ^s
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	Väga sage	Köha ^t
	Sage	Hingamispuudulikkus ^u Hüpoksia ^v Pleuraefusioon Kopsuõdeem Düspnoe ^w Ninapõletik ^x
Seedetrakti häired		
	Väga sage	Oksendamine Kõhulahtisus ^y Kõhukinnisus Kõhuvalu ^z Iiveldus
	Sage	Düsfaagia ^{***} Suukuivus ^{aa}
Maksa ja sapiteede häired		
	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ^{bb}
	Sage	Hüperbilirubineemia ^{cc}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
	Väga sage	Lööve ^{dd}
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
	Väga sage	Motoorne düsfunktsioon ^{ee} Lihaste ja luustiku valu ^{ff}
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		
	Sage	Neerukahjustus ^{gg}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Väga sage	Palavik ^{hh} Tursed ⁱⁱ Väsimus ^{jj} Külmavärinad
	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon Valu
	Aeg-ajalt	Mitme organi düsfunktsiooni sündroom

* Hemofagotsüütilisest lümfohistiotsütsoosist on teatatud seoses tsütokiinide vabanemise sündroomiga

** Hüperurikeemiat tuvastati 227 Yescarta'ga ravitud täiskasvanud patsiendi kogutud analüüsides uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-5

*** Düsfaagiast on teatatud neuroloogilise toksilisuse ja entsefalopaatiaga seoses

Sagedus põhineb 3. või kõrgema astme laboratoorsel näitajal

- Koagulopaatia hõlmab koagulopaatiat, vere fibrinogeenisisalduse vähenemist, dissemineerunud intravaskulaarset koagulatsiooni, hüpfibrinogeneemiat, suurenenud rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu, protrombiinisalduse langust, protrombiinaja pikenemist
- Immunoglobuliinisalduse vähenemine hõlmab vere immunoglobuliini G sisalduse vähenemist, hüpagammaglobulineemiat
- Söögiisu vähenemine hõlmab söögiisu vähenemist, hüpofaagiat
- Dehüdratsioon hõlmab dehüdratsiooni, hüpovoleemiat
- Deliirium hõlmab deliiriumi, agiteeritust, meelepetteid, desorientatsiooni, hallutsinatsioone, rahutust
- Afektiiivne häire hõlmab impulsiivset käitumist, muutunud meeleolu, depressiooni, paanikahoogu
- Entsefalopaatia hõlmab entsefalopaatiat, agraafiat, muutunud teadvusseisundit, amneesiat, afaasiat, afooniat, apraksiat, kognitiivseid häireid, segasusseisundit, teadvustaseme langust, tähelepanuhäireid, düsartriid, düsgraafiat, düskineesiat, düspraksiat, hüpersomniat, immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi, letargiat, leukoentsefalopaatiat, teadvuse kaotust, mäluhäireid, vaimse seisundi häireid, vaimse seisundi muutusi, metaboolset entsefalopaatiat, neurotoksilisust, aeglast kõnet, unisust, kõnehäireid, stuuporit, toksilist entsefalopaatiat

- h. Treemor hõlmab treemorit, pea titubatsiooni
- i. Peavalu hõlmab peavalu, ebamugavustunnet peas, pingepeavalu
- j. Pearinglus hõlmab pearinglust, postulaarselt pearinglust, presüünkoopi, süünkoopi, vertiigot
- k. Ataksia hõlmab ataksiat, tasakaaluhäireid, kõnnakuhäireid
- l. Näo paralüüs hõlmab näo paralüüsi, näo pareesi
- m. Perifeerne neuropaatia hõlmab perifeerset neuropaatiat, allodüüniat, kaela radikulopaatiat, hüperesteesiat, hüpoesteesiat, lumbaarseid radikulopaatiat, paresteesiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat, perifeerset närviparalüüsi, peroneaalnärvi halvatus
- n. Nägemiskahjustus hõlmab nägemiskahjustust, hemianoopiat, nägemise hägustumist, nägemisteravuse vähenemist
- o. Tahhükardia hõlmab tahhükardiat, posturaalset ortostaatilise tahhükardia sündroomi, siinustahhükardiat
- p. Arütmia hõlmab arütmiaid, kodade virvendusarütmiaid, kodade laperdust, atrioventrikulaarseid blokaadi, bradükardiat, Hisi kimbu parema sääre blokaadi, elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenedamist, ekstrasüstoleid, südame löögisageduse vähenemist, südame ebakorrapäraseid löögisagedusi, siinusbradükardiat, supraventrikulaarseid ekstrasüstoleid, supraventrikulaarseid tahhükardiat, ventrikulaarseid arütmiaid, vatsakeste ekstrasüstoleid, ventrikulaarseid tahhükardiat
- q. Südamepuudulikkus hõlmab südamepuudulikkust, ägedat vasaku vatsakese puudulikkust, vähenenud väljutusfraktsiooni, stressiga seotud kardiomiopaatiaid
- r. Hüpotensioon hõlmab hüpotensiooni, kapillaaride lekket sündroomi, diastoolset hüpotensiooni, hüpoperfusiooni, ortostaatilist hüpotensiooni
- s. Tromboos hõlmab tromboosi, kaenlaveeni tromboosi, õlavarre-peaveeni tromboosi, süvaveenitromboosi, seadme oklusiooni, embooliat, kägiveeni tromboosi, perifeerset embooliat, perifeerset isheemiat, kopsuembooliat, põrnaveeni tromboosi, tromboosi seadmes
- t. Köha hõlmab köha, produktiivset köha, ülemiste hingamisteede köha sündroomi
- u. Hingamispuudulikkus hõlmab hingamispuudulikkust, ägedat hingamispuudulikkust
- v. Hüpoksia hõlmab hüpoksiat, hapniku saturatsiooni vähenemist
- w. Düsnoe hõlmab hingeldust, hingeldust pingutusel
- x. Ninapõletik hõlmab allergilist riniiti, rinorröad
- y. Kõhulahtisus hõlmab kõhulahtisust, koliiti, enteriiti
- z. Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ebamugavustunnet kõhus, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhu hellust, düspepsiat, ebamugavustunnet ülakõhus
- aa. Suukuivus hõlmab suukuivust, huulte kuivust
- bb. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine hõlmab transaminaaside aktiivsuse suurenemist,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, hüpertransaminaseemiat
- cc. Hüperbilirubineemia tugevnemine hõlmab hüperbilirubineemiat, vere bilirubiinisalduse suurenemist
- dd. Lööve hõlmab löövet, manustamiskoha löövet, dermatiiti, allergilist dermatiiti, bullooset dermatiiti, erüteemi, kihelust, erütematooset löövet, makulaarset löövet, makulopapuloooset löövet, kihelevat löövet, pustulooset löövet, urtikaariat
- ee. Motoorne funktsioonihäire hõlmab motoorset funktsioonihäiret, lihaste tahtmatuid kokkutõmbumisi, lihaste jäikust, lihasspasme, lihaste spastilisust, lihasspinget, lihaste tõmbulisi, lihassõrkest
- ff. Lihaste ja luustiku valu hõlmab lihaste ja luustiku valu, artralgiat, artriiti, seljavalu, luuvalu, küljevalu, kubemevalu, lihaste ja luustiku valu rinnus, müalgiaid, kaelavalu, osteoartriiti, valu jäsemetes
- gg. Neerukahjustus hõlmab ägedat neerukahjustust, suurenenud kreatiniinisaldust veres, neerupuudulikkust
- hh. Palavik hõlmab hüpertermiat, pürekasiat
- ii. Turse hõlmab turset, näo turset, üldist turset, lokaliseerunud turset, suguelundite turset, perifeerset turset, perifeerset paistetust, paistetust
- jj. Väsimus hõlmab väsimust, asteeniat, aktiivsuse vähenemist, halba enesetunnet

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Tsütokiinide vabanemise sündroom esines uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-7 92%-l patsientidest. Kaheksal protsendil (8%) patsientidest esines 3. või kõrgema astme (raske, eluohtlik ja surmaga lõppev) tsütokiinide vabanemise sündroom. Mediaanne aeg kuni ilmnemiseni oli 3 päeva (vahemikus 1...12 päeva) ning mediaankestus 7 päeva (vahemik: 2...58 päeva). Üheksakümmend üheksaprotsenti (99%) patsientidest paranes tsütokiinide vabanemise sündroomist. Uuringus ZUMA-7 ei teatatud standardravi saanud patsientidel tsütokiinide vabanemise sündroomist.

Uuringus ZUMA-5 esines tsütokiinide vabanemise sündroom 77%-l patsientidest. Kuuel protsendil (6%) esines 3. või kõrgema astme (raske, eluohtlik ja surmaga lõppev) tsütokiinide vabanemise sündroom. Mediaanne aeg kuni ilmnemiseni oli 4 päeva (vahemik: 1...11 päeva) ja mediaankestus oli 6 päeva (vahemik: 1...27 päeva). Üheksakümmend üheksa protsenti (99%) patsientidest paranes tsütokiinide vabanemise sündroomist

Kõige sagedamad tsütokiinide vabanemise sündroomiga seostatavad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid pürekasia (89%), hüpotensioon (50%), tahhükardia (47%), külmavärinad (30%) ja hüpoksia (24%). Rasked kõrvaltoimed, mida võib tsütokiinide vabanemise sündroomiga seostada, olid pürekasia (12%),

hüpotensioon (5%), hüpoksia (3%), arütmia (3%), südamepuudulikkus (2%), väsimus (2%), peavalu (2%), tahhükardia (2%), südameseiskus (1%), düspnoe (1%) ja tahhüpnöe (1%). Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-7 esinesid neuroloogilised kõrvaltoimed 63%-l patsientidest. Kahekümne viiel protsendil (25%) esinesid 3. või kõrgema astme (raske või eluohtlik) kõrvaltoimed. Neuroloogiline toksilisus tekkis esimese 7 infusioonipäeva jooksul 75%-l. Mediaanne aeg ilmnemiseni oli 6 päeva (vahemik 1...133 päeva). Mediaankestus oli 10 päeva, aga pärast infusiooni taandus see 3 nädala jooksul 66%-l patsientidest.

Uuringus ZUMA-5 esinesid neuroloogilised kõrvaltoimed 57%-l patsientidest. Kuueteistkümmel protsendil (16%) patsientidest esinesid 3. või kõrgema astme (raske või eluohtlik) kõrvaltoimed. Neuroloogiline toksilisus tekkis esimese 7 infusioonipäeva jooksul 65%-l patsientidest. Mediaanne aeg haigestumiseni oli 7 päeva (vahemikus 1...177 päeva). Mediaanne aeg ilmnemiseni oli 14 päeva, aga pärast infusiooni taandus see 3 nädala jooksul 60%-l patsientidest.

Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) neuroloogilised kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (51%), treemor (28%) ja deliirium (14%). Patsientidel on teatatud rasketest neuroloogilistest kõrvaltoimetest, sh entsefalopaatia (18%), treemorist (2%), deliiriumist (2%), hemipareesist (1%) ja krampidest (1%). Uuringus ZUMA-7 teatati vastavalt 49%-l ja 25%-l Yescarta'ga ravitud patsientidest entsefalopaatia ja treemorist, ent sama täheldati vaid 8%-l ja 1%-l standardravi saanud patsientidest.

Muid neuroloogilisi kõrvaltoimeid on kliinilistes uuringutes harvemini esinenud ning need olid muu hulgas düsfaagia (3%), müeliit (0,2%) ja kvadripleegia (0,1%).

Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Febriilne neutropeenia ja infektsioonid

Febriilset neutropeeniat täheldati pärast Yescarta infusiooni 10%-l patsientidest. Infektsioonid esinesid 48%-l patsientidest. 3. või kõrgema astme (rasked, eluohtlikud või surmaga lõppenud) infektsioonid esinesid 19%-l patsientidest. 3. või kõrgema astme määramata patogeeni, bakteriaalsed ja viraalsed infektsioonid esinesid vastavalt 12%-l, 6%-l ja 5%-l patsientidest. Kõige sagedamini esinesid määramata patogeeni infektsioonid hingamisteedes. Uuringus ZUMA-7 teatati vastavalt 2%-l ja 16%-l Yescarta'ga ravitud patsientidest febriilsest neutropeeniast ja viirusinfektsioonist, sama täheldati 27%-l ja 5%-l standardravi saanud patsientidest. Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Pikaajalised tsütopeeniad

3. või kõrgema astme neutropeenia (sh febriilne neutropeenia), aneemia ja trombotsütopeenia esinesid vastavalt 68%-l, 31%-l ja 23%-l patsientidest. Pikaajaline (30. päevani kestav või 30. päeval või hiljem algav) 3. või kõrgema astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia esinesid vastavalt 26%-l, 12%-l ja 6%-l patsientidest. Uuringus ZUMA-1 esinesid 24. kuu järelkontrolli analüüsi ajal 3. või kõrgema astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia pärast 93. päeva vastavalt 11%-l, 7%-l ja 3%-l patsientidest. Uuringus ZUMA-7 teatati vastavalt 94%-l ja 26%-l Yescarta'ga ravitud patsientidest 3. või kõrgema astme neutropeeniast ja trombotsütopeeniast, sama täheldati 51%-l ja 63%-l standardravi saanud patsientidest. Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Hüpogammaglobulineemia

Hüpogammaglobulineemiat tuvastati 15% patsientidel, keda raviti Yescarta'ga. Kumulatiivselt said 36 patsienti 108-st (33%) uuringus ZUMA-1 54. kuu analüüsi ajal intravenooset immunoglobuliinravi, 28 (16%) 170 patsiendist uuringus ZUMA-7 said intravenooset immunoglobuliinravi 23,2. kuu analüüsi ajal ja 33 patsienti 119-st (28%) uuringus ZUMA-5 24. kuu järelkontrolli analüüsi ajal intravenooset immunoglobuliinravi. Uuringus ZUMA-7 teatati 11%-l Yescarta'ga ravitud patsientidest immunoglobuliinide vähenemisest, sama täheldati 1%-l standardravi saanud patsientidest. Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Immunogeensus

Yescarta immunogeensusust on hinnatud immunoensüümmeetodil (ELISA), et tuvastada FMC63, algse anti-CD19 CAR antikeha vastaseid seonduvaid antikehasid. Üksteist patsienti 278-st andsid uuringutes ZUMA-1 ja ZUMA-7 enne ravi Yescarta'ga positiivse FMC63-vastaste antikehade proovi ning uuringus ZUMA-7 andis üks (1%) enne ravi negatiivse testitulemuse saanud patsient ravi järel ELISA-sõeluuringul positiivse tulemuse. Kinnitava rakupõhise analüüsi tulemused, kus kasutati CAR-i korralikult volditud ja ekspresseeritud ekstratsellulaarset osa (ScFv, liigend ja linker), näitasid, et kõik Yescarta'ga ravi saanud patsiendid, kes said ELISA-sõeluuringul positiivse tulemuse, olid kõigis testitud ajahetkedes antikeha-negatiivsed. Puuduvad tõendid, nagu oleks Yescarta esmase ekspansiooni ja püsivuse kineetika või Yescarta ohutus või efektiivsus neil patsientidel muutunud. Uuringus ZUMA-5 olid 13patsiendil (11%) 116-st ELISA-sõeluuringul algselt antikehad enne Yescarta'ga ravi alustamist positiivsed ja kahel patsiendil, kelle tulemused olid enne ravi negatiivsed, olid analüüsitulemused pärast ravi positiivsed. Kinnitava rakupõhise analüüsi tulemused näitasid, et kõik Yescarta'ga ravitud patsiendid, kellel oli olnud positiivne tulemus (ELISA-ga analüüsimisel), olid enne ravi, ravi ajal ja pärast seda antikehade suhtes negatiivsed.

Patsientide erirühm

Yescarta manustamisega patsientidele vanuses ≥ 75 aastat on kogemused piiratud. Üldiselt olid ohutus ja tõhusus Yescarta-ravi saanud ≥ 65 aasta vanustel ja < 65 aasta vanustel patsientidel sarnased. Ida Koostöö Onkoloogiagrupi (ECOG) 0 ja 1 ning soo alusel olid patsientide tulemused ühtlased.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad kliiniliste uuringute andmed Yescarta üleannustamise kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, kasvajavastane raku- ja geeniteraapia, ATC-kood: L01XL03

Toimemehhanism

Yescarta on laboris valmistatud autoloogsete T-rakkude immunoterapeutiline toode, mis seondub CD19 ekspresseerivate vähirakkude ning normaalsete B-rakkudega. Pärast anti-CD19 CAR T-raku seondumist CD19 ekspresseerivate sihtrakkudega aktiveerivad CD28 ja CD3-dzeeta kostimuleerivad domeenid allasuunas asuvad signaalikaskaadid, mis viivad T-rakkude aktiveerumise, leviku, efektorfunktsioonide omandamise ja põletikuliste tsütokiinide ja kemokiinide sekretsioonini. See juhtumite jada viib SD19 ekspresseerivate sihtrakkude apoptoosi ja nekroosini.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast Yescarta infusiooni hinnati farmakodünaamilisi reaktsioone, mõõtes 4 nädala jooksul tsütokiinide, kemokiinide ja muude veremolekulide mööduvat tõusu. Analüüsi tsütokiinide ja kemokiinide, nt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ ja IL2R α tasemeid. Tõusu tippphetk tuvastati esimese 14 päeva jooksul alates infusioonist ning tase jõudis tagasi algtasemeni reeglina 28 päeva jooksul.

Tsütokiinisisalduse ja tsütokiinide vabanemise sündroomi või neuroloogiliste juhtumite vaheliste seoste tuvastamiseks tehtud analüüsid näitasid, et mitme immuunmoduleeriva ja põletikku soodustava analüüdi infusioonijärgne sisaldus (tipptase ja AUC 1 kuu järel) korreleerus uuringutes ZUMA-1, ZUMA-7 ja ZUMA-5 3. astme või kõrgemate neuroloogiliste nähtudega ning 3. astme või kõrgema tsütokiinide vabanemise sündroomiga

Yescarta kasvajavälise sihttoime tõttu võib ravi järgselt eeldada B-rakkude aplaasia perioodi.

Ravieelsel tasemel hinnatavaid proove andnud 73 patsiendist uuringus ZUMA-1 näitas 40% tuvastatavaid B-rakke; B-rakkude aplaasia, mida ravieelselt täheldati suuremal osal patsientidest, omistati varasematele ravidele. Pärast Yescarta'ga ravi tuvastatavate B-rakkudega patsientide osakaal vähenes: 20%-l olid tuvastatavad B-rakud 3. kuul ning 22% olid tuvastatavad B-rakud 6. kuul. B-rakkude taastumise algust märgati esmakordselt 9. kuul, kui 56%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud. B-rakkude taastumise trend jätkus ajas, sest 64%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 18. kuul ning 77%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 24. kuul. Ravieelsel tasemel hinnatavaid proove andnud 141 patsiendist uuringus ZUMA-7 57% näitas tuvastatavaid B-rakke. Pärast ravi Yescarta'ga tuvastatavate B-rakkudega patsientide osakaal vähenes: 38%-l olid tuvastatavad rakud 3. kuul ja 41%-l olid tuvastatavad B-rakud 6. kuul. B-rakkude taastumise algust märgati esimest korda 9. kuul, kui 58%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud. B-rakkude taastumise trend jätkus ajas, sest 64%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 18. kuul ning 84%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 24. kuul. 113-st follikulaarse lümfoomiga patsiendist uuringus ZUMA-5, kelle proovid olid algtasemel hinnatavad, olid tuvastatavad B-rakud 75%-l patsientidest. Pärast ravi Yescarta'ga vähenes tuvastatavate B-rakkudega patsientide osakaal: 40%-l patsientidest oli 3. kuul tuvastatavaid B-rakke. B-rakkude taastumist täheldati aja jooksul, 61%-l patsientidest oli 24. kuul tuvastatavaid B-rakke. Tähtis on märkida, et patsientide järelkontroll pärast progresseerumist ei olnud kohustuslik; seetõttu oli suurem osa hinnatavaid proove andnud patsientidest ravivastusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsidiveerunud või refraktaarne difuusne B-suurrakklümfoom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), primaarne mediastinaalne B-suurrakklümfoom (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) ja DLBCL, mis tuleneb follikulaarsest lümfoomist pärast kaht või enam süsteemset ravirida (ZUMA-1)

I/II faasi avatud mitmekeskeselises üheharulises uuringus raviti Yescarta'ga kokku 108 patsienti, kellel oli r/r agressiivne B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom (NHL). Tõhusus põhines II faasi uuringus 101 patsiendil, sh histoloogiliselt kinnitatud DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) või follikulaarsest lümfoomist tingitud DLBCL (n = 16), lähtuvalt WHO 2008. a klassifikatsioonist. ZUMA-1 uuringus hõlmas DLBCL patsiente, kellel oli teisiti täpsustamata (*not otherwise specified*, NOS) difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL NOS), muud DLBCL-i alamtüübid ja HGBL lähtuvalt WHO 2016. a klassifikatsioonist. Neljakümnet seitset patsienti hinnati MYC, BCL-2 ja BCL-6 seisundi suhtes. Kolmekümnel leiti olevat DLBCL kahekordne ekspressor (nii MYC kui ka BCL-2 valkude üleekspressioon); 5-l leiti olevat HGBL koos MYC, BCL-2 või BCL-6 geeni ümberkorraldusega (kahe- ja kolmekordne), ja 2-l leiti olevat teisiti määratlemata HGBL. 66 patsienti sobisid päritolurakkude klassifikatsiooniks (idutsenter B-rakuline (*germinal center B-cell type*, GCB) või aktiveeritud B-rakulist tüüpi (*activated B-cell type*, ABC) lümfoom). Neist 49 patsiendil oli GCB-tüüp ja 17 patsiendil ABC-tüüp.

Sobivad patsiendid olid 18-aastased või vanemad ning neil oli refraktaarne haigus, kusjuures refraktaarsus määratleti kui progresseeruva või stabiilse haiguse parim ravivastus viimasele raviliinile või haiguse progressioon 12 kuu jooksul pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist (*autologous stem cell transplant*, ASCT). Kemoterapia suhtes refraktaarsed või pärast kaht või mitut süsteemset ravi liini retsidiveerunud patsiendid reeglina hematopoeetiliseks tüvirakkude transplantatsiooniks ei sobinud. Patsiendid peavad olema eelnevalt saanud vähemalt anti-CD20 antikehateraapiat ja antratsükliini sisaldavat raviskeemi. KNS-i lümfoomiga, varasema allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise (*stem cell transplantation*, SCT) või varasema anti-CD19 CAR või muu geenmuundatud T-raku teraapiatega patsiendid arvati uuringust välja. Uuringusse ei sobinud

patsiendid, kellel oli olnud närvisüsteemi häireid (nt krampihood või tserebrovaskulaarne isheemia), südame väljutusmaht alla 50%, ruumiõhu hapnikusaturatsioon alla 92% või autoimmuunhaigus, mis nõudis süsteemset immunosupressiooni. Jälgimisperioodi mediaankestus oli 63,1 kuud (kestab edasi). Patsientide demograafiliste andmete kokkuvõte on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. ZUMA-1 II faasi demograafiliste andmete kokkuvõte (12 kuu analüüs)

Kategooria	Kõik leukaferreesitud (ITT) Kohort 1 + 2 (n = 111)	Kõik ravitud (mITT) Kohort 1 + 2 (n = 101)
<i>Vanus (aastates)</i>		
Mediaan (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Meessoost	69%	67%
<i>Rass</i>		
Valgenahaline	85%	86%
Asiaat	4%	3%
Mustanahaline	4%	4%
<i>ECOG-i staatus</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Varasemate ravide mediaanarv (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Refraktaarse haigusega patsiendid ≥ 2 varasema raviliiniga	77%	76%
Patsiendid, kellel oli retsidiiv 1 aasta jooksul alates ASCT-st	20%	21%
Patsiendid, kelle Rahvusvaheline Prognosi Indeks on 3/4	46%	46%
III/IV astme haigusega patsiendid	85%	85%

ASCT (*autologous stem cell transplant*) = autoloogsete tüvirakkude siirdamine;
 ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) = Ida Koostöö Onkoloogiagrupp;
 ITT (*intention-to-treat*) = ravikavatsuslik;
 mITT (*modified intention-to-treat*) = muudetud ravikavatsuslik.

Yescarta't manustati ühe infusioonina sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR T-rakku/kg pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (500 mg/m^2 intravenoosse tsüklofosfamiidi ja 30 mg/m^2 intravenoosse fludarabiini) manustamist 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta't. Ülemineku kemoterapia leukaferreesi ja lümfotsüüte vähendava keemiaravi vahel ei olnud lubatud. Kõik patsiendid võeti jälgimiseks haiglasse vähemalt 7 päevaks pärast Yescarta infusiooni.

111 leukaferreesi läbinud patsiendist said 101 Yescarta't. Üheksa patsienti ei saanud ravi, peamiselt progresseeruva haiguse või raskete kõrvalnähtude tekkimise tõttu pärast nimekirja kandmist ja enne rakkude manustamist. Üks patsient 111-st ei saanud toodet tootmistõrke tõttu. Mediaanaeg leukaferreesist kuni toote tarnimiseni oli 17 päeva (vahemik: 14 kuni 51 päeva) ning mediaanaeg leukaferreesist infusioonini oli 24 päeva (vahemik: 16 kuni 73 päeva). Mediaanannus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku kg kohta. ITT määratleti kui kõik patsiendid, kes läbisid leukaferreesi, mITT määratleti kui kõik patsiendid, kes said Yescarta't.

Peamine tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR). Sekundaarsed tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja kõrvaltoimete raskusaste. ORR-i otsustati testida esimesel 92 ravitud patsiendil ja see oli oluliselt kõrgem kui eeldatud määr 20% ($P < 0,0001$).

mITT populatsioonis põhinevas primaarses analüüsis (minimaalne järelkontroll 6 kuud) oli sõltumatu ülevaatuskomisjoni poolt määratud ORR 72% ja täielik ravivastuse (*complete response*, CR) määr oli 51%. 12 kuu järelkontrolli analüüsis (tabel 5) oli ORR 72% ja CR määr oli 51%. Mediaanaeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemik: 0,8...6,3 kuud). DOR oli pikem patsientidel, kes saavutasid CR-i, võrreldes patsientidega, kelle parim ravivastus oli osaline (*partial response*, PR). 52-st CR-i

saavutanud patsiendist oli 7 patsiendil stabiilne haigus SD ning 9 patsiendil oli PR esmasel tuumori hindamisel ja nad läksid CR-ile üle alles 6,5. kuul. PMBCL-i ja follikulaarsest lümfoomist transformeerunud DLBCL-i ORR tulemused olid mõlemad 88%. CR määr oli vastavalt 75% ja 56%. ITT populatsiooni 111 patsiendi ORR oli 66% ja CR oli 47%. Muud tulemused olid sarnased mITT populatsioonile.

24 kuu järelkontrolli analüüsis, mis põhines mITT populatsioonil (sõltumatu läbivaatuskomitee tulemused), olid ORR-i ja CR-i tulemused vastavalt 74% ja 54%. Mediaanne aeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemik: 0,8 kuni 12,2 kuud). DOR oli pikem patsientidel, kes saavutasid CR-i, võrrelduna parima PR ravivastusega patsientidega (tabel 5). Viiekümne viiest patsiendist, kes saavutasid CR-i, oli 7 patsiendil SD ja 10 patsiendil PR algsel kasvaja hindamisel, mis teiseses CR-iks hiljem, 12 kuud pärast Yescarta infusiooni. Ravivastuse mediaanset kestust ja üldist mediaanset elulemust ei ole saavutatud (tabel 5). 36 kuu analüüsis (mediaanne uuringu järelkontrolli periood 39,1 kuud) oli mediaanne üldine elulemus 25,8 kuud ning elus oli 47 patsienti (47%*). 48 kuu analüüsis (mediaanne uuringu järelkontrolli periood 51,5 kuud) oli mediaanne üldine elulemus 25,8 kuud ja elus oli 43 patsienti (44%*). 60 kuu analüüsis (uuringute mediaanne järelkontrolli periood 63,1 kuud) oli mediaanne üldine elulemus 25,8 kuud, kusjuures 42 patsienti (43%*) olid veel elus.

*Kaplan-Meieri hinnangud 3, 4 ja 5 aasta üldise elulemuse määradele olid vastavalt 47%, 44% ja 43%.

ZUMA-1 I faasis raviti 7 patsienti. Ravivastus oli viiel patsiendil, sh 4 CR-i. 12 kuu järelkontrolli analüüsi ajaks säilitasid 3 patsienti CR-i ka 24 kuud pärast Yescarta infusiooni. 24 kuu järelkontrolli analüüsi ajaks säilitasid need 3 patsienti CR-i 30 kuni 35 kuud pärast Yescarta infusiooni.

Tabel 5. II faasi ZUMA-1 uuringu efektiivsuse tulemuste kokkuvõte

Kategooria	Kõik leukaferesitid (ITT) Kohort 1 + 2 (n = 111)		Kõik ravitud (mITT) Kohort 1 + 2 (n = 101)	
	12 kuu analüüs	24 kuu analüüs	12 kuu analüüs	24 kuu analüüs
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a , mediaan (vahemik) kuudes	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
DOR ^a , CR, mediaan (vahemik) kuudes	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
OS, mediaanne (kuudes) [95% CI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6 kuu OS (%) [95% CI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
9 kuu OS (%) [95% CI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
12 kuu OS (%) [95% CI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
24 kuu OS [95% CI]	Ei kohaldata	47,7 (38,2; 56,7)	Ei kohaldata	50,5 (40,4; 59,7)

CI (confidence interval) = usaldusvahemik;

CR (complete response) = täielik ravivastus;

DOR (duration of response) = ravivastuse kestus;

ITT = ravikavatsuslik;

mITT = muudetud ravikavatsuslik;

NE (not estimable) = pole hinnatav (mittesaavutatud);

ORR (objective response rate) = objektiivse ravivastuse määr;

OS (overall survival) = üldine elulemus.

a. Vastuse kestvus oli tsenseeritud nende patsientide korral, kes vastuse ajal said SCT ravi

Märkus: 12 kuu analüüsi mediaanne järelkontroll oli 15,1 kuud. 24 kuu mediaanne järelkontroll oli 27,1 kuud. Üldine elulemus on seotud ajaga alates leukaferesi kuupäevast (ITT) või Yescarta infusioonist (mITT) kuni surmani mis tahes põhjusel.

SCHOLAR-1

Viidi läbi retrospektiivne patsienditasandi koondanalüüs refraktaarse agressiivse NHL-i tulemustest (n = 636) (Crump et al, 2017), et saada kinnitust eelmääratletud 20% kontroll-ravivastuse tasemele ja ZUMA-1 tulemuste tõlgendamise ajaloolisele kontekstile. Analüüs hõlmas patsiente, kes ei näidanud

ravivastust (SD või PD) viimasele raviliinile või kelle haigus retsidiiveerus 12 kuu jooksul pärast ASCT-d. Hinnati ravivastust ja elulemust pärast ravi olemasoleva standardraviga. ORR oli 26% [95% CI (21, 31)] ja CR-i määr 7% [95% CI (3, 15)], OS-i mediaan 6,3 kuud.

DLBCL ja HGBL, mis retsidiiveeruvad 12 kuu jooksul alates esimese rea kemoimmunoteraapia lõppu või refraktsiooni (ZUMA-7)

Yescarta efektiivsust ja ohutust r/r B-suurrakk-lümfoomiga (LBCL) täiskasvanud patsientidel näidati III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus (ZUMA-7). Uuringusse kaasatud patsientidel olid peamiselt diagnoositud haiguse alamtüübid DLBCL ja HGBL lähtuvalt WHO 2016. aasta klassifikatsioonist. Kõik patsiendid olid saanud esimese ravireana rituksimabi ja antratsükliinipõhist keemiaravi. Kokku randomiseeriti 359 patsienti saama suhtes 1 : 1 Yescarta üht infusiooni või standardravi (määratletud kui 2...3 tsükli standardset kemoimmunoteraapiat (R-ICE, R-DHAP või R-DHAX, R-ESHAP või R-GDP), millele järgnes suure annusega ravi (HDT) ja autoloogsete tüvirakkude transplantatsioon (ASCT) nendel, kes näitasid ravivastust).

Randomiseerimine stratifitseeriti ravivastuse järgi esimese rea ravile (esmane refraktaarne vs. retsidiiv ≤ 6 kuu jooksul alates esimesest ravireast vs. retsidiiv > 6 ja ≤ 12 kuu jooksul alates esimesest ravireast) ja teise rea vanuse põhjal kohandatud rahvusvahelise prognostilise indeksi (IPI) (0...1 vs. 2...3) järgi, mida hinnati sõelumise ajal. Uuringusse ei kaasatud varasema HSCT, tuvastatavate halvaloomuliste liikvorirakkude või aju metastaasidega, ida koostöö onkoloogiagrupi (ECOG) 2 või suurema sooritusstaatusena ning varasema kesknärvisüsteemi lümfoomiga patsiente. Välja arvati patsiendid, kellel oli aktiivne või tõsine infektsioon, kuid lihtsate kuseteede infektsioonide ja mittetüsistunud bakteriaalse farüngiidiga patsientidel lubati osaleda, kui nad reageerisid aktiivsele ravile.

Pärast lümfodepleteerivat keemiaravi manustati Yescarta't ühe intravenoosse infusioonina sihtannuses 2×10^6 anti-CD19 CAR T-rakku/kg (maksimumannus: 2×10^8 rakku). Lümfodepleteeriv raviskeem koosnes tsüklofosfamiidist 500 mg/m^2 intravenoosselt ja fludarabiinist 30 mg/m^2 intravenoosselt, mida mõlemat manustati 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta't. Haigust mittemodifitseeriv üleminekuravi piirnes kortikosteroididega ning seda võis manustada leukaferese ja lümfodepleteeriva keemiaravi vahel patsientidele, kellel oli sõelumisel suur haiguskoormus.

Uuringu üldpopulatsioonis oli mediaanvanus 59 aastat (vahemik: 21...81 aastat); 66% olid meessoost ja 83% olid valgenahalised. Seitsmekümne neljal protsendil patsientidest oli primaarne refraktaarne LBCL ja 26%-l patsientidest retsidiivid 12 kuu jooksul alates esimese rea ravist. Patsientide teise rea vanuse põhjal kohandatud IPI skoor oli 0...1 (55%) või 2...3 (45%) ja ECOG-i sooritusstaatus 0 (54%) või 1 (46%).

Yescarta ja standardravi rühmade patsiendid kategoriseeriti kui DLBCL NOS / ilma edasise klassifikatsiooni võimaluseta (vastavalt 126 patsienti ja 120 patsienti); DLBCL tulenes follikulaarsest lümfoomist (vastavalt 19 patsienti ja 27 patsienti); HGBL koos MYC-ga, BCL2 ja/või BCL6 geeni ümberkorraldus (kahe- ja kolmekordne) (vastavalt 31 ja 25 patsienti) või HGBL NOS (1 patsient standardravi rühmas); ülejäänud uuritavad kategoriseeriti kui kinnitamata, puuduv või muu.

Saja kaheksakümnest patsiendist, kes randomiseeriti saama Yescarta't, said 178 leukaferese ja 170 said ravi Yescarta'ga. Ravitud patsientidest said 60 (33%) ülemineku-kortikosteroidravi. Tootmisvigu ei esinenud. Kaheksa patsienti (4%) ei saanud pärast leukaferese ravi, peamiselt haiguse progressiooni, tõsiste kõrvaltoimete või surma tõttu. Mediaanaeg leukaferesist kuni toote tarnimiseni oli 13 päeva (vahemik: 10...24 päeva) ning mediaanaeg leukaferesist Yescarta infusioonini oli 26 päeva (vahemik: 16...52 päeva). Mediaanannus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku kg kohta. Kõiki 170 patsienti, kes said Yescarta't, jälgiti tervishoiuasutuses vähemalt 7 päeva. Saja seitsmekümne üheksast patsiendist, kes randomiseeriti saama standardravi, said 64 patsienti (36%) HDT-ASCT-d.

Esmane tulemusnäitaja oli haigusjuhtudeta elumus (*event-free survival*, EFS), mis määrati pimendatud tsentraalse ülevaatega. Peamised teised tulemusnäitajad olid ORR (*objective response rate*) ja OS (*overall survival*). Efektiivsustulemuste kokkuvõtte üldpopulatsioonis on toodud tabelis 6 ning joonistel 1 ja 2 on esitatud vastavalt EFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad. 24-kuuline EFS oli 40,5%

[95% CI: 33,2, 47,7] Yescarta rühmas ja 16,3% [95% CI: 11,1, 22,2] standardravi rühmas. Yescarta rühmas oli mediaanne progressioonivaba elumus (*progression free survival*, PFS) 14,7 kuud (95% CI: 5,4, NE) võrrelduna 3,7 kuuga (95% CI: 2,9, 5,3) standardravi rühmas (HR: 0,490 [95% CI: 0,368, 0,652]). Esmase EFS-i analüüsi ajal oli uuringu mediaankestus 24,9 kuud ja esmase OS-i analüüsi ajal 47,2 kuud. Esmase OS-i analüüs viidi läbi uuringuplaanis täpsustatud ajahetkel, milleks oli viie aasta möödumine esimese uuringu osaleja uuringusse kaasamisest. Yescarta kasuks täheldati statistiliselt olulist OS-i paranemist (vt tabel 6). Hinnangulised 48-kuused OS-i määrad olid Yescarta rühmas 54,6% ning standardravi rühmas 46,0%. 57% patsientidest said rakulist immuunravi ravivastuse puudumise või retsidiivi järgselt pärast standardravile randomiseerimist.

Valitud alarühmades täheldati üldiselt ühtlast efektiivsust Yescarta kasuks, sh ravivastus esimese rea ravile, teise rea vanusega kohandatud IPI skoor, ECOG-i sooritusstaatus, vanus, kahekordse ekspressori lümfoomi staatus ja HGBL-i haiguse alamtüüp (vt joonis 3). Kesklabori andmetel näitas Yescarta HGBL-iga patsientide seas standardraviga võrreldes paranemist EFS-i vallas (HR: 0,285 [95% CI: 0,137, 0,594]). ORR oli 81% [95% CI: 62,5%, 92,5%) ja CR-i määr oli Yescartaga ravitud patsientidel 68% (95% CI: 48,6%, 83,3%) võrreldes 42% (95% CI: 23,4%, 63,1%) ja 23%-ga (95% CI: 9,0%, 43,6%) standardravi rühmas. Kesklabori andmetel oli Yescarta OS-i HR võrreldes standardravi rühmaga HGBL-iga patsientide seas 0,735 [95% CI: 0,338, 1,600].

Tabel 6. ZUMA-7 efektiivsustulemuste kokkuvõte

	Yescarta N = 180	Standardravi N = 179
EFS^a		
Juhtude arv (%)	108 (60)	144 (80)
Mediaan, kuudes [95% CI] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratifitseeritud riski määr [95% CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus ^c	< 0,0001	
ORR (%) [95% CI]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Šansside suhe [95% CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratifitseeritud CMH testi p-väärtus ^c	< 0,0001	
Täielik ravivastus (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Osaline ravivastus (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
OS^d		
Juhtude arv (%)	82 (46)	95 (53)
OS-i mediaan kuudes [95% CI] ^b	NR (28,6, NE)	31,1 (17,1, NE)
Stratifitseeritud riski määr [95% CI]	0,726 (0,540, 0,977)	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus ^{c,e}	0,0335	

CI = usaldusintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EFS (*event-free survival*) = haigusjuhtudevaba elulemus; NE = pole hinnatav; NR = ei saavutatud; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elumus.

a. Kesklabori andmetel läbiviidud hindamine esmase EFS-i analüüsi ajal

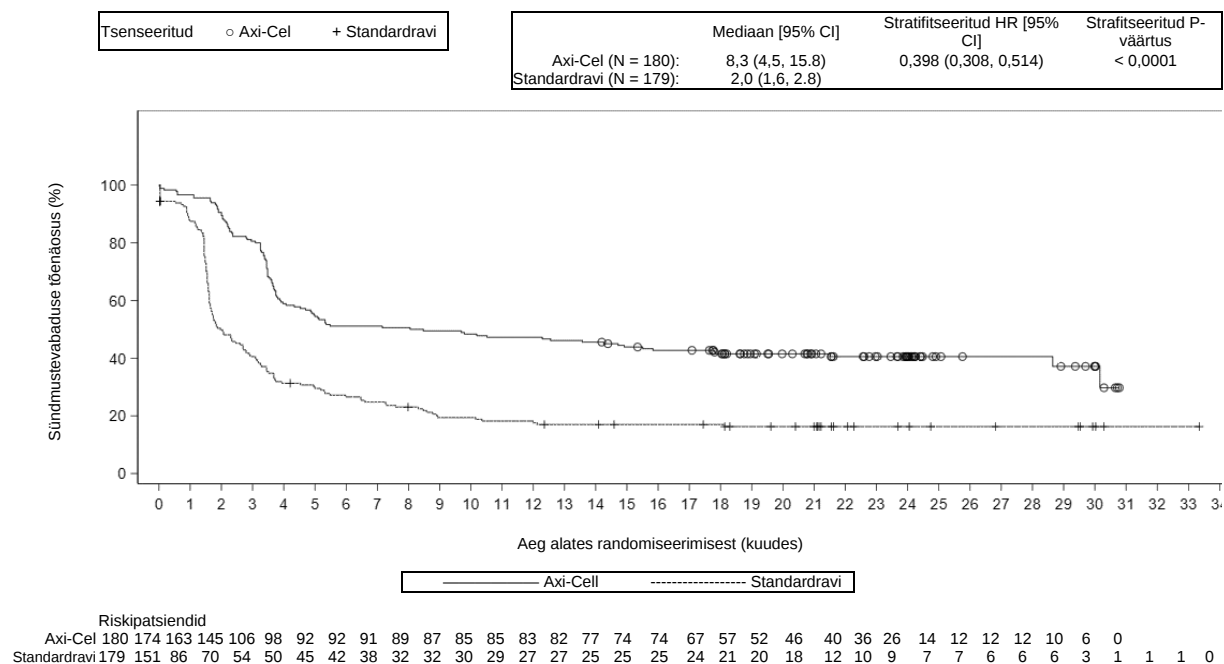
b. Kaplani-Meieri meetod

c. p-väärtused on kahepoolsed. Stratifitseeritud logaritmiline astaktest või stratifitseeritud CMH test, mis on kohandatud esimese liini ravi ravivastusele (esmane refraktoorne vs. retsidiiv ≤ 6 kuu jooksul esimese liini ravist vs. retsidiiv > 6 ja ≤ 12 kuu jooksul esimese liini ravist) ning teise liini vanusele kohandatud rahvusvahelise prognostilise indeksi järgi (0 kuni 1 vs. 2 kuni 3)

d. OS-i esmase analüüsi ajal läbiviidud hindamise järgi (viis aastat esimese osaleja uuringusse kaasamisest)

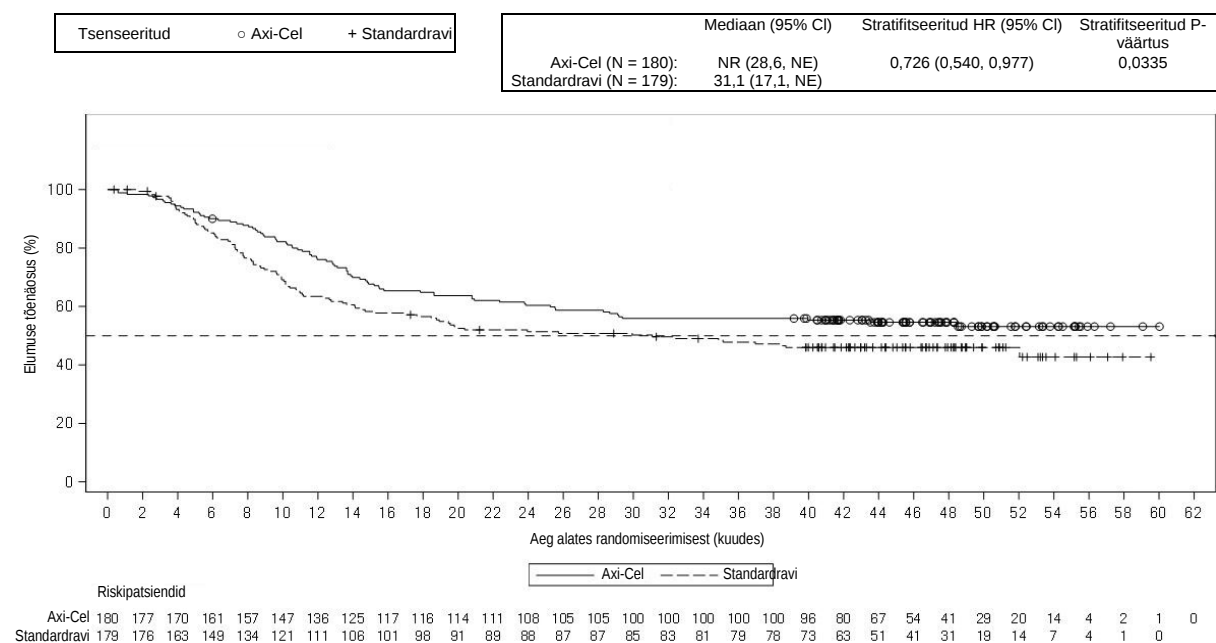
e. p-väärtust võrreldakse 0,0482-ga, esmase OS-i analüüsi kahepoolse efektiivsuspiiriga (olulisuse tasemega)

Joonis 1. ZUMA-7 haigusjuhtudevaba elumuse Kaplan-Meieri graafik



CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; SOCT = standardravi.

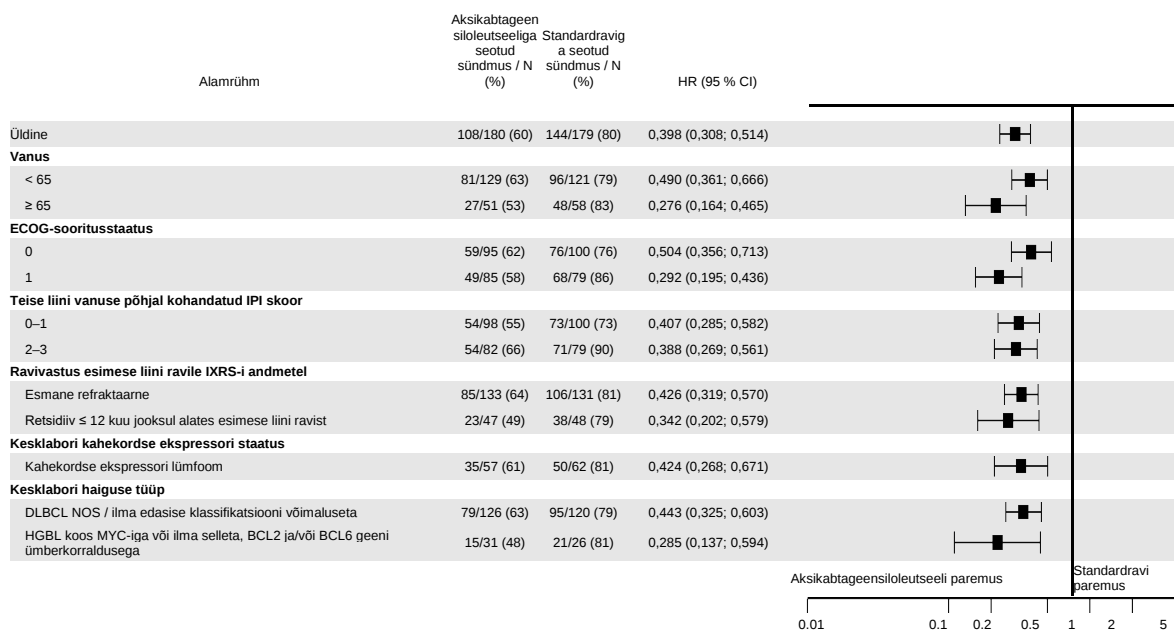
Joonis 2. ZUMA-7 üldise elumuse Kaplani-Meieri graafik



CI, usaldusvahemik; HR, riskitiheduste suhe; NE, ei ole hinnatav; SOCT, standardravi.

Märkus: uuringus osalejad, kellel puudus ravivastus standardravile, võisid saada uuringuplaani nõuetest väljaspool järgnevat lümfoomi ravi, sh anti-CD19 CAR T-raku terapiat.

Joonis 3. ZUMA-7 valitud alarühmade haigusjuhtudevaba elumuse Kaplani-Meieri graafik



CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; IXRS = interaktiivne hääli-/veebivastussüsteem; SOCT = standardravi. Märkus: esmase EFS-i analüüsi ajal kinnitati haiguse tüüp kesklaboris 303 patsiendil 359-st, ülejäänud patsiendid kategoriseeritud kesklaboris kui kinnitamata, puuduv või muu.

Yescarta kasulik mõju OS-ile on järjepidev kõigis kliiniliselt olulistest alarühmades.

Retsidiveerunud või refraktaarne follikulaarne lümfoom pärast kolme või enam süsteemset ravi rida (ZUMA-5)

Yescarta efektiivsust ja ohutust follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientidel hinnati II faasi ühe rühmaga avatud mitmekeskuselises uuringus r/r follikulaarse lümfoomiga patsientidel (põhines 2016. aasta WHO klassifikatsioonil).

Uuringusse sobivad olid ≥ 18 -aastased patsiendid, kellel oli ravile allumatu haigus pärast 2 või enam eelnevat raviliini. Eelnev ravi pidi sisaldama CD20-vastast monoklonaalset antikeha kombinatsioonis alküüüliiva ainega (CD20-vastast antikeha ainsa ravimina ei peetud sobivaks ravivalikuks). Patsiente, kellel oli SD (ilma retsidiivita) > 1 aasta pärast viimase ravi lõpetamist, ei peetud uuringusse sobivateks. Välja jäeti patsiendid, kellel oli kesknärvisüsteemi lümfoom, kellel oli anamneesis allogeenne SCT või varasem anti-CD19 CAR või muu geneetiliselt muundatud T-rakuline ravi. Patsiendid, kellel on anamneesis kesknärvisüsteemi häired (krambihood või tserebrovaskulaarne isheemia), vasaku vatsakese väljutusfraktsioon alla 50% või ruumiõhu hapnikuga saturatsioon alla 92%, või süsteemset immunosupressiooni vajav autoimmuunhaigus, ei sobinud uuringusse. Uuringust jäeti välja aktiivse või tõsise infektsiooniga patsiendid ja follikulaarse lümfoomi astmega 3b patsiendid. Tegelik järelkontrolli kestus oli 25,9 kuud (vahemik: 0,3...44,3 kuud, veel kestab). Patsientide demograafilise teabe kokkuvõte on toodud tabelis 7.

Esmase analüüsi ajal kaasati uuringusse kokku 122 follikulaarse lümfoomiga patsienti (st neile tehti leukaferees), sealhulgas 75 patsienti, kes olid saanud 3 või enam eelnevat ravi. Ajavahemikul esmase analüüsi andmete lõppkuupäeva ja 24 kuu järelkontrolli analüüsi andmete lõppkuupäeva vahel ei registreeritud ega ravitud Yescarta'ga ühtegi täiendavat follikulaarset lümfoomi põdevat patsienti.

Tabel 7. ZUMA-5 follikulaarse lümfoomiga patsientide demograafiliste andmete kokkuvõte (24 kuu analüüs)

Kategooria	Kõigil tehti leukaferees (N = 122)	Kõigil tehti leukaferees ≥ 3 raviliiniga (N = 75*)
<i>Vanus (aastad)</i>		
Mediaan (min, max)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30%	31%
Meessugu	60%	63%
<i>Rass</i>		
Europiidne	93%	93%
Aasia	2%	4%
Mustanahaline	2%	1%
<i>ECOG-staatust</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
GELF-i kriteeriumitega määratletud suur kasvaja mass	52%	57%
Eelnevate ravide mediaanne arv (min, max)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Refraktaarse haigusega patsiendid, kellel oli olnud ≥ 2 eelnevat raviliini	30%	24%
III/IV staadiumi haigusega patsiendid	86%	86%
Patsiendid, kellele on varem teostatud autoloogsete tüvirakkude siirdamine	25%	29%
Varasema PI3K-inhibiitoriga	26%	40%
Tagasilanguse aeg esimesest anti-CD-20 kombineeritud keemiaravist < 24 kuud	54%	51%

ECOG = Ida Koostöö Onkoloogiagrupp; GELF = follikulaarsete lümfoomide uurimisrühm (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*).

* Kõik kohapeal kinnitatud diagnoosiga patsiendid, sealhulgas 60 tsentraliseeritult kinnitatud diagnoosiga patsienti. Leukafereesitud (n = 75) ja ravitud (n = 73) patsientide arv.

Yescarta't manustati ühe intravenoosse infusioonina sihtannuses 2×10^6 anti CD19 CAR T-rakku/kg pärast lümfoodepleteerivat keemiaravi tsüklofosfamiidiga 500 mg/m^2 intravenoosselt ja fludarabiiniga 30 mg/m^2 intravenoosselt, mõlemad manustati 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta't. Kõik patsiendid paigutati jälgimiseks haiglasse vähemalt 7 päevaks pärast Yescarta infusiooni. Yescarta manustamine ja jälgimine oli ZUMA-5 ja ZUMA-1 uuringutes ühesugune.

Esmase analüüsi viidi läbi, kui vähemalt 80 järjestikuselt registreeritud follikulaarse lümfoomiga patsiendil oli järelkontrolli kestus vähemalt 12 kuud alates esimesest ravivastuse hindamisest. Esmase tulemusnäitaja oli ORR. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid CR-i sagedus, ORR ja CR patsientidel, kes said eelnevalt 3 või enam ravi, DOR, OS, PFS) ja kõrvaltoimete esinemissagedus. Kolm 122-st esmase analüüsi ajal registreeritud follikulaarse lümfoomiga patsiendist ei saanud ravi, peamiselt sobimatuse tõttu, sest neil oli enne ravi CR, või nad surid enne ravi algust. Viidi läbi 24 kuu järelkontrolli analüüs, kui vähemalt 80 follikulaarse lümfoomiga patsiendi järelkontroll oli pärast infusiooni vähemalt 24 kuud peale infusiooni algust.

24 kuu järelkontrolli analüüsi seisuga ei tehtud ühelegi täiendavale patsiendile leukafereesi ja neid ei ravitud Yescarta'ga. Tootmisvigu ei esinenud. Mediaanne aeg leukafereesist ravimi väljastamiseni oli 12 päeva (vahemik 10...37 päeva), leukafereesist ravimi kohaletoometamiseni oli 17 päeva (vahemik 13...72 päeva) ja leukafereesist kuni Yescarta infusioonini 27 päeva (vahemik 19...330 päeva). Mediaanne annus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku/kg.

Esmase analüüsi andmete lõpetamise ajal oli registreeritud 122 follikulaarse lümfoomiga patsienti. 75 uuringusse kaasatud follikulaarse lümfoomiga patsiendi hulgas, kellel oli eelnevalt kasutatud kolm või enam raviliini, oli ORR-i määr 91% ja CR-i määr 77%.

24 kuu järelkontrolli analüüs viidi läbi 122 registreeritud follikulaarse lümfoomiga patsiendiga ja 119 neist patsientidest raviti Yescarta'ga. 122-st registreeritud follikulaarse lümfoomiga patsiendist olid 75 saanud eelnevat ravi kolm või enam korda, mille tulemuseks oli ORR-i määr 91% ja CR-i määr 77%. Mediaanne aeg ravivastuse tekkeni oli 1 kuu (vahemik 0,8...3,1 kuud), DOR-i mediaan oli 38,6 kuud ja 24. kuul oli püsima jäänud ravivastusega patsientide osakaal 62%. Kakskümmend üheksa 75-st follikulaarse lümfoomiga patsiendist, kes olid saanud 3 või enam eelnevat raviliini, saavutasid algselt PR-i, neist 19 saavutasid hiljem CR-i. Alarühma analüüs hõlmas ORR-i patsientidel, kes olid refraktaarsed (88%), kellel oli FLIPI skoor ≥ 3 (94%), suur kasvajakoomus (91%), haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul pärast esimest immunoteraapiat (89%) ja eelnevat ravi PI3K-inhibiitoriga (90%). Tabelis 8 on kokku võetud 3 või enam eelnevat raviliini saanud follikulaarse lümfoomiga patsientide efektiivsuse peamised tulemused.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte kõigi registreeritud ZUMA-5 follikulaarse lümfoomiga patsientide kohta, kellel on olnud kolm või enam eelnevat raviliini (24 kuu analüüs)

Kategooria	Kõik leukaferesitid (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95% CI]	91% (82, 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
DOR ^b , mediaan kuudes [95% CI] (vahemik)	38,6 (24,7; NE) (0,0; 38,6)
Püsiv ravivastus (n)	42
Kestva remissiooni määr ^b % [95% CI]	
12 kuud	79,5 (67,2; 87,6)
18 kuud	75,5 (62,5; 84,6)
24 kuud	67,6 (52,7; 78,7)

CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DOR = ravivastuse kestus; ITT = ravikavatsuslik; NE = ei ole hinnatav; ORR = üldine ravivastuse esinemissagedus; PR = osaline ravivastus.

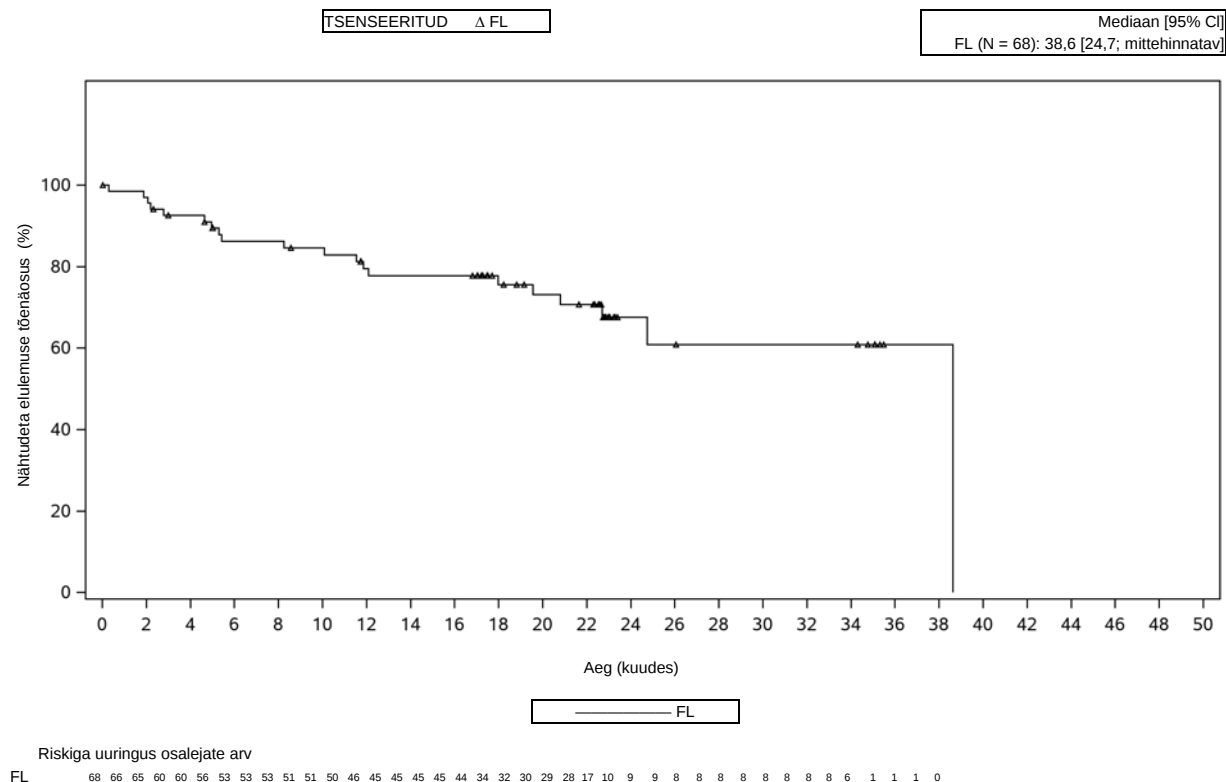
a. Rahvusvahelise tööühma Lugano klassifikatsiooni (Cheson 2014) järgi, mida on hinnanud sõltumatu radioloogia hindamiskomitee.

b. Mõõdetud alates esimese objektiivse ravivastuse kuupäevast kuni progresseerumise või surma kuupäevani.

* Kõik lokaalselt kinnitatud diagnoosiga patsiendid, sealhulgas 60 tsentraliseeritud kinnitatud diagnoosiga patsienti.

Leukaferesitid (n = 75) ja ravitud (n = 73) patsientide arv.

Joonis 4. Kaplani-Meieri järgi DOR kõigi leukaferreesitud osalejate kogumis, objektiivse ravivastusega patsientidel (follikulaarse lümfoomiga patsiendid, kellel on olnud 3 või enam eelnevat ravi, 24 kuu analüüs, sõltumatu hindamiskomisjon)



CI = usaldusvahemik; NE = ei ole hinnatav.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Yescarta'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta küpsete B-rakkude neoplasmide ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Yescarta koosneb inimese autoloogsetest T-rakkudest. Eeldatavateks ainevahetusproduktideks on tüüpilised rakkude lagunemise saadused, mis tulenevad tavapärastest rakkude kliirensi mehhanismidest. Seega kaovad infundeeritud CAR T-rakud eeldatavalt aja jooksul.

Tsellulaarne kineetika

Pärast Yescarta infusiooni ilmnes anti-CD19 CAR T-rakkudes esmane kiire ekspansioon ja seejärel 3 kuu jooksul vähenemine peaaegu ravieelsele tasemele. Anti-CD19 CAR T-raku tipptasemed ilmnesid esimese 7...14 päeva jooksul pärast Yescarta infusiooni päeva. Vanus (vahemik: 21...80 aastat) ja sugu ei avaldanud märgatavat mõju Yescarta AUC-le ja tipptasemetele.

ZUMA-1 patsientide anti-CD19 CAR T-raku mediaanne tipphulk veres oli 38,3 rakku/ μ l (vahemik: 0,8 kuni 1513,7 rakku/ μ l), mis kahanes 1 kuu jooksul mediaanväärtuseks 2,1 rakku/ μ l (vahemik: 0 kuni 167,4 rakku/ μ l) ja 3 kuu jooksul mediaanväärtuseks 0,4 rakku/ μ l (vahemik 0 kuni 28,4 rakku/ μ l) pärast Yescarta infusiooni. ZUMA-7 patsientide seas oli anti-CD19 CAR T-rakkude mediaanne tippsisaldus veres 25,84 rakku/ μ l (vahemik: 0,04...1173,25 rakku/ μ l), mis vähenes hinnatavate patsientide seas ravieelse sisalduse suunas 3 kuuga (0,35 rakku/ μ l; vahemik: 0,00...28,44 rakku/ μ l), kuid olid endiselt tuvastatavad 30 hinnatavast patsiendist 12-l kuni 24 kuud pärast ravi.

Follikulaarse lümfoomiga ZUMA-5 patsientide seas oli anti-CD19 CAR T-rakkude mediaanne maksimaalne tase veres ($C_{\max}$) 37,6 rakku/ μ l (vahemik: 0,5...1415,4 rakku/ μ l). Mediaanne aeg anti-CD19 CAR T-rakkude saavutamiseni veres oli 8 päeva pärast infusiooni (vahemik 8...371 päeva). 3 kuu pärast langes anti-CD19 CAR T-rakkude tase algtaseme lähedale, 0,3 rakku/ μ l (mediaan, vahemik 0...15,8 rakku/ μ l).

ZUMA-1 patsientide anti-CD19 CAR T-rakkude arv veres oli positiivselt seotud objektiivse ravivastusega (CR või PR). Anti-CD19 CAR T-rakkude mediaanne tippsisaldus ravivastusega patsientidel ($n = 71$) oli 216% suurem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 25$) (43,6 rakku/ μ l *versus* 20,2 rakku/ μ l). AUC_{0-28} päev mediaan ravivastusega patsientidel ($n = 71$) oli 253% suurem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 25$) (562 päeva $\times$ rakku/ μ l *versus* 222 päeva $\times$ rakku/ μ l).

ZUMA-7 patsientide seas oli anti-CD19 CAR T-rakkude arv veres positiivselt seotud objektiivse ravivastusega (CR või PR). Anti-CD19 CAR T-rakkude mediaansisaldus ravivastusega patsientidel ($n = 142$) oli 275% kõrgem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 20$) (28,9 rakku/ μ l *versus* 10,5 rakku/ μ l). AUC_{0-28} mediaan ravivastusega patsientidel ($n = 142$) oli umbes 417% kõrgem kui ravivastuseta patsientidel ($n = 20$) (292,9 päeva $\times$ rakku/ μ l *versus* 70,1 päeva $\times$ rakku/ μ l).

Follikulaarse lümfoomiga ZUMA-5 patsientide seas oli mediaanne maksimaalne anti-CD19 CAR T-rakkude tase ravivastusega ($n = 112$) ja ravivastuseta ($n = 5$) patsientidel vastavalt 38,0 rakku/ μ l ja 31,3 rakku/ μ l. Mediaanne AUC_{0-28} ravivastusega ja ravivastuseta patsientidel oli vastavalt 454,8 rakku/ μ l ööpäevas ja 247,1 rakku/ μ l ööpäevas.

Yescarta uuringuid ei viidud läbi maksa- ja neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Yescarta koosneb inimeste laboris valmistatud T-rakkudest, seega puuduvad representatiivsed *in vitro* analüüsid, *ex vivo* mudelid või *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt hinnata inimravimi toksikoloogilisi omadusi. Seetõttu ei tehtud ravimiarenduses traditsiooniliselt kasutatavaid toksikoloogiauringuid.

Yescarta'ga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse või genotoksilisuse uuringuid.

Yescarta toime kohta fertiilsusele, reproduktioonile ja arengule ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d)
Naatriumkloriid
Humaanalbumiin

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimpreparaatidega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

Pärast sulatamist on Yescarta stabiilne kuni 3 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C). Yescarta infusioon peab algama 30 minuti jooksul alates sulatamise lõpetamisest ja infusiooni kogukestus ei tohi ületada 30 minutit.

6.4 Säilitamise eritingimused

Yescarta't tuleb hoida vedellämmastiku ($\leq -150\text{ °C}$) aurufaasis ning see peab jääma külmutatuks seni, kuni patsient on raviks valmis, et tagada elujõuliste elusate autoloogsete rakkude saadavus manustamiseks patsiendile. Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Etüleenvinüülatsetaadist külmsäilituskott koos suletud lisamisvooliku ja kahe vaba piigipordiga; sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Iga külmsäilituskott on eraldi pakitud tarnekassetti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kiiritusravi võib põhjustada toote inaktiveerumist.

Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käitlemist või manustamist

Yescarta't tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravim sisaldab inimese vererakke. Yescarta't käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama sobilikke ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida võimalikku nakkushaiguste ülekandumist.

Ettevalmistused enne manustamist

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Yescarta kassetil olevatele patsiendiandmetele.
- Yescarta infusioonikotti ei tohi metallkassetist eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta mõeldud patsiendile.
- Kui patsiendi ID on saanud kinnitust, tuleb Yescarta infusioonikott metallkassetist välja võtta.
- Veenduge, et metallkasseti etiketil olev patsienditeave vastaks infusioonikotil olevale patsienditeabele.
- Enne sulatamist kontrollige infusioonikotti võimalike vigastuste suhtes. Kui infusioonikott on rikutud, siis järgige inimpäritolu materjalijäätmete käitlemise kohalikke eeskirju (või võtke kohe ühendust Kite'iga).

Sulatamine

- Asetage infusioonikott teise kotti sisse.
- Sulatage Yescarta't temperatuuril u 37 °C , kasutades veevanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole enam nähtavat jääd. Segage infusioonikoti sisu õrnalt, et hajutada rakuklombid. Kui nähtavad rahuklombid jäävad alles, siis mudige infusioonikotti õrnalt edasi. Väikesed rakulise materjali klombid peaksid kerge käsitsi segamise järel lahustuma. Yescarta't ei tohi enne infusiooni lahustada, lahjendada ega uuesti teises aines suspendeerida. Sulatamiseks kulub umbes 3...5 minutit.
- Pärast sulatamist on Yescarta toatemperatuuril (20 °C ... 25 °C) stabiilne kuni 3 tundi. Yescarta infusiooniga tuleb alustada 30 minuti jooksul alates sulatamise lõpust.

Manustamine

- Leukotsüüte eemaldavat filtrit ei tohi kasutada.
- Enne infusiooni ja jälgimisperioodi vältel peavad käepärast olema totsilizumab ja hädaabivarustus. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni olema käepärast totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Yescarta on ainult autoloogseks kasutamiseks.
- Patsiendi isik (ID) peab vastama Yescarta infusioonikotil olevatele patsiendiandmetele.
- Yescarta manustamiseks on soovitatav kasutada tsentraalset veeniteed.
- Enne infusiooni tuleb voolik eeltäita steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega (0,154 mmol naatriumi ml-s).
- Kogu Yescarta infusioonikoti sisu tuleb infundeerida 30 minuti jooksul kas vabavoolu teel või peristaltilise pumbaga.
- Liigutage infusioonikotti Yescarta infusiooni ajal õrnalt, et hoida ära rakkude klompumist.
- Kui kogu infusioonikoti sisu on infundeeritud, tuleb infusioonikotti ja voolikut tagasitäitmise teel loputada samal infusiooni kiirusel 10 kuni 30 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada kogu Yescarta manustamine.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke inimpäritolu materjalide käitlemise nõudeid. Yescarta'ga potentsiaalselt kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saastest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimit ja kõiki materjale, mis on kokku puutunud Yescarta'ga (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja need hävitada inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohalike nõuete järgi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/18/1299/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. juuli 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Ameerika Ühendriigid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Põhielemendid:

Totsilizumabi saadavus ja keskuse kvalifikatsioon

Müügiloa hoidja tagab, et haiglad ja nendega seotud keskused, kus Yescarta't väljastatakse, on saanud eriväljaõppe kooskõlas kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammiga, järgides allolevaid punkte:

- tagades, et keskustes on enne Yescarta infusiooni viivitusteta kättesaadav vähemalt üks annus totsilizumabi iga patsiendi kohta. Keskuses peab olema saadaval täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab ravikeskus tagama totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- tagades, et patsiendi raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud koolitusprogrammi.
- Ravikeskuses antava eriväljaõppe raames tuleb tagada tervishoiutöötajate teadlikkuse vajadusest võtta pärast T-rakulise päritoluga sekundaarse pahaloolumulise kasvaja tekkimist müügiloa hoidjaga ühendust, et saada soovitusi kasvajaaproovi võtmiseks ja analüüsimiseks.

Koolitusprogramm – enne Yescarta müügiletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kohaliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusmaterjalide sisu ja vormis.

Tervishoiutöötajate koolitusprogramm

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Yescarta't turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes Yescarta't eeldatavalt välja kirjutavad, väljastavad ja manustavad, suunisdokumendid, mis:

- aitavad tuvastada tsütokiini vabanemise sündroomi või raskete neuroloogiliste kõrvaltoimetega patsiente
- aitavad kirjeldada tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi
- tagavad tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete piisava jälgimise
- soodustavad asjakohase info patsientideni jõudmist
- tagavad, et kõrvaltoimetest teatatakse piisaval määral ja õigesti
- aitavad tagada, et enne patsiendi ravimist on kohapeal olemas vähemalt üks annus totsilizumabi iga patsiendi kohta; erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab keskus tagama totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks
- teavitavad T-rakulise päritoluga sekundaarse pahaloolumulise kasvaja riskist.

Patsientide koolitusprogramm

Et teavitada patsiente ning selgitada

- Yescarta'ga seonduvate tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riske
- vajadusest teatada sümptomitest kohe raviarstile
- vajadusest jääda Yescarta't manustanud asutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast Yescarta infusiooni
- vajadusest kanda kogu aeg kaasas patsiendi infokaarti.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: et hinnata turuletuleku järgselt ohutusprofiili, sh pikaajalist ohutust B-lümfotsüütide maliigsustega patsientidel, keda ravitakse aksikabtagentsiloleutseeliga, peab taotleja läbi viima ja esitama registril põhineva uuringu.	•Aruannete uuendused: iga-aastased ohutusaruanded ning 5 aasta tagant vahearuanded. •Uuringutulemuste lõpparuanne: juuni 2043.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KASSETT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 rakku infusioonidispersioon
aksikabtageentsiloleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed T-rakud, mis on transdutseeritud retroviirusvektoriga, mis kodeerib CD19-vastast ning CD28/CD3-dzeeta kimäärset antigeeni retseptorit sihtannuses 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset T-rakku/kg.
See ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

3. ABIAINED

Abiained: Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d), humaanalbumiin, naatriumkloriid. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Üks infusioonikott.

Sisu: umbes 68 ml rakudispersiooni.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte kiiritada.

Sulatamise ajal liigutage koti sisu õrnalt.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

STOPP! Enne infusiooni kontrollige üle patsiendi isik.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedellämmastiku aurufaasis $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Uuesti mitte külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1299/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot:
Kite patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:
SEC:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
aksikabtagentsiloleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)
Intravenoosseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot:
Kite patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üks infusioonikott.
Sisu: umbes 68 ml rakudispersiooni.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.
Kontrollige patsiendi ID-d.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ rakku infusioonidispersioon aksikabtagentsiloleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Teie arst annab teile patsiendi infokaardi. Lugege see hoolikalt läbi ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendi infokaarti alati arstile või õele, kui neid külastate, või kui lähete haiglasse.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yescarta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yescarta kasutamist
3. Kuidas Yescarta't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yescarta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yescarta ja milleks seda kasutatakse

Yescarta on geeniteraapia ravim, millega ravitakse täiskasvanuid, kellel on agressiivne difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL), primaarne mediastinaalne B-suurrakklümfoom (PMBCL) ja follikulaarne lümfoom (FL), mis ründavad teie lümfikude (osa immuunsüsteemist), mis mõjutab teatud tüüpi valgeid vereliblesid nimega B-lümfotsüüdid ja teisi teie keha organeid. Teie kudedes koguneb liiga palju neid anomaalseid valgeid vereliblesid ja see ongi teie võimalike sümptomite põhjus.

See ravim valmistatakse spetsiaalselt teile teie enda vere valgelibledest ühekordseks manustamiseks.

Kuidas Yescarta toimib

Vere valgelibled võetakse teie verest ja muundatakse geneetiliselt, et need saaksid teie kehas vähirakke hävitada. Kui Yescarta't infundeeritakse teie verre, hävitavad muundatud vere valgelibled vähirakud.

2. Mida on vaja teada enne Yescarta kasutamist

Teile ei tohi Yescarta't manustada:

- kui olete aksikabtagentsiloleutseeli või selle ravimi mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teile ei saa anda lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis vähendab valgete vererakkude arvu teie vereringes (vt ka lõik 3 „Kuidas Yescarta't manustatakse“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Yescarta't tehakse teie oma valgetest verelibledest ja seda tohib anda vaid teile (autoloogne kasutamine).

Yescarta'ga ravitud patsientidel võivad tekkida uut tüüpi vähkkasvajad. Pärast ravi Yescarta ja sarnaste ravimitega on teatatud patsientidest, kellel on tekkinud vähkkasvaja, mis lähtub T-rakkudest (teatud leukotsüüdid ehk vere valgelibled). Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib lümfisõlmede uus turse või nahamuutused, näiteks uued lööbed või sõlmed.

Enne, kui teile antakse Yescarta't, peate ütlema oma arstile, kui teil:

- esineb probleeme närvisüsteemiga (nt hood, rabandus, mälukadu).
- esineb neeruprobleeme.
- on madal vererakkude arv.
- on viimase 4 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamist.
- on esinenud probleeme kopsude, südame või vererõhuga (madal või kõrge).
- esinevad siirik-peremehe-vastu reaktsiooni nähud või sümptomid. Selle põhjuseks on siiratud rakud, mis ründavad teie keha ning põhjustavad selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja veri väljaheites.
- täheldatakse vähi sümptomite ägenemist. Kui teil on lümfoom, võivad nendeks olla palavik, nõrkustunne, öine higistamine ja ootamatu kaalukaotus.
- on infektsioon. Infektsioon tuleb enne Yescarta infusiooni välja ravida.
- on B-hepatiidi, C-hepatiidi või inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon.

Kui midagi ülaltoodust käib teie kohta (või te ei ole kindel), siis rääkige oma arstiga, enne kui teile manustatakse Yescarta't. Ravi ajal Yescarta'ga võib vajalik olla hoolikas jälgimine arsti poolt.

Analüüsid ja kontrollid

Enne, kui teile manustatakse Yescarta't, teeb teie arst järgmist:

- Kontrollib teie kopse, südant, neere ja vererõhku.
- Otsib infektsiooni ja põletiku märke; ja otsustab, kas teid tuleb enne Yescarta andmist ravida.
- Kontrollib, ega teie vähk ei ägene.
- Otsib märke siirik-peremehe-vastu reaktsioonist, mis võib tekkida pärast siirdamist. Selle põhjuseks on siiratud rakud, mis ründavad teie keha ning põhjustavad selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja veri väljaheites.
- Kontrollib teie verd kusihapsisalduse ja vähirakkude arvu osas. See näitab, kas teil võib tekkida tuumori lüüsi sündroom. Teile võidakse anda ravimeid selle haiguse ennetamiseks.
- Kontrollib teid B-hepatiidi, C-hepatiidi ja HIV-infektsiooni osas.
- Kontrollib, kas teid on viimase 6 nädala jooksul vaktsineeritud või kas te kavatsete end lähikuudel vaktsineerida.
- Kontrollib, kas olete varem saanud CD19-valgu seoselist ravi.

Mõnel juhul ei pruugi olla võimalik Yescarta'ga planeeritud ravi jätkata. Kui Yescarta infusioon lõppeb edasi rohkem kui 2 nädalat pärast lümfotsüütide vähendava keemiaravi saamist, peate võib-olla saada rohkem keemiaravi (vt ka lõik 3, „Kuidas Yescarta't manustatakse“).

Pärast seda, kui teile antakse Yescarta't

Teatage oma arstile või meditsiiniõele kohe või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda, kui teil esinevad järgmised sümptomid.

- Kül maväri nad, äärmuslik väsimus, nõrkus, pearinglus, peavalu, köha, hingamisraskused või kiire südame töö, mis võivad olla sütokiini vabanemise sündroomi sümptomiteks. Mõõdke 3 kuni 4 nädala jooksul pärast Yescarta-ravi kaks korda päevas oma kehatemperatuuri. Kui teie temperatuur on kõrge, pöörduge kohe arsti poole.
- Krambid, värisemine, kõneraskused või -häired, teadvuse kadu või vähenenud teadvuse tase, segadustunne ja orientatsioonihäire, tasakaalu- või koordinatsioonikadu.
- Palavik (nt kehatemperatuur üle 38 °C), mis võib olla infektsiooni sümptom.
- Äärmuslik väsimus, nõrkus ja hingamisraskused, mis võivad olla punaste vereliblede puudumise sümptomid.
- Varasemast kergem veritsemine või verevalumite tekkimine, mis võivad olla vereliistakute nimeliste vererakkude vähesuse sümptomiteks.

- Ähmastunud nägemine, nägemiskaotus või kahelinägemine, kõnehäired, jäsemenõrkus või -kohmakus, kõndimis- või tasakaaluhäired, isiksuse muutused, mõtlemis-, mälu- ja orienteerumisvõime muutused, mis põhjustavad segasust. Need kõik võivad olla raske ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse, progresseeruva hulgikoldelise leukoentsefalopaatia sümptomid. Need sümptomid võivad alata mitu kuud pärast ravi lõppu, tekkides tavaliselt aeglaselt ja järk-järgult nädalate või kuude jooksul. On oluline, et ka teie sugulased või hooldajad oleksid neist sümptomitest teadlikud, sest nad võivad märgata sümptomeid, millest teie ei ole teadlik.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige oma arsti või meditsiiniõega.

Teie arst kontrollib regulaarselt teie vereanalüüside tulemusi, sest vererakkude ja muude vere koostisosade arv võib väheneda.

Teilt võidakse küsida luba, et kanda teid 15 aastaks registrisse, selleks et Yescarta pikaajalisest toimest paremini aru saada.

Ärge annetage verd, organeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

Lapsed ja noorukid

Yescarta't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest selles vanuserühmas ei ole Yescarta't uuritud.

Muud ravimid ja Yescarta

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne kui teile antakse Yescarta't, teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate mingeid ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi, näiteks kortikosteroide, sest neil ravimitel võivad tekkida koostoimed Yescarta'ga.

Eeskätt ei tohi te saada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi (mida nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks), mis valmistab teie keha ette Yescarta rakkudeks.
- Yescarta-ravi ajal.
- Pärast ravi, kui immuunsüsteem taastub.

Rääkige oma arstile, kui teil on vaja teatud vaktsiine saada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Selle põhjuseks on asjaolu, et Yescarta toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada ja see võib kahjustada teie sündimata last või imikut.

- Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase pärast Yescarta-ravi, siis rääkige kohe oma arstiga.
- Teile tehakse enne ravi algust rasedustest. Yescarta't võib teile anda vaid siis, kui tulemused näitavad, et te ei ole rase.

Kui te olete saanud Yescarta't, siis pidage raseduse osas nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõni inimene võib pärast Yescarta saamist tunda end väsinuna, tekkida võib pearinglus või värinad. Seetõttu ärge juhtige autot ega kasutage raskeid masinaid kuni vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni arst ütleb teile, et olete täielikult taastunud.

Yescarta sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja gentamütsiinijäätke

See ravim sisaldab igas infusioonikotis 300 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

See ravim sisaldab DMSO-d ja gentamütsiinijäätke, mis võivad põhjustada tugevaid allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Yescarta't manustatakse

Yescarta't manustab teile alati tervishoiutöötaja. Seda manustatakse teile tilgutiga (infusiooni teel) veeni sisse (intravenoosselt).

- Kuna Yescarta on valmistatud teie oma valgetest vererakkudest, kogutakse teie rakud teie ravimi valmistamiseks teilt endalt. Teie arst võtab teilt veeni paigutatud kateetriga veidi verd (seda protseduuri nimetatakse leukaferesiks). Osa teie valgetest verelibledest eraldatakse teie verest ning ülejäänud veri suunatakse teile veeni tagasi. Selleks kulub 3 kuni 6 tundi ja seda võib olla vaja korrata.
- Teie valged verelible saadetakse ära, et Yescarta't toota. Teie Yescarta ravi valmistamiseks kulub tavaliselt 3 kuni 4 nädalat, kuid aeg võib varieeruda.

Muud ravimid, mida antakse enne Yescarta-ravi

30 kuni 60 minutit enne seda, kui teile antakse Yescarta't, võidakse teile anda muid ravimeid. See aitab ära hoida infusioonireaktsioone ja palavikku. Need muud ravimid võivad olla järgmised:

- Paratsetamool.
- Antihistamiin, näiteks difenhüdramiin.

Enne Yescarta saamist antakse teile muid ravimeid, näiteks lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis võimaldab teie Yescarta's sisalduvatel muudetud valgetel vereliblel teie kehas paljuneda, kui ravim teile manustatakse.

Teie arst või meditsiiniõde kontrollib hoolikalt, et see ravim on teie oma.

Kuidas Yescarta't manustatakse

Yescarta't manustab teile alati arst kvalifitseeritud ravikeskuses.

- Yescarta't manustatakse ühekordse annusena.
- Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Yescarta ühe infusioonina ligikaudu 30 minuti jooksul teie veeni paigaldatud kateetri kaudu (intravenoosne infusioon).
- Yescarta on teie vere valgeliblede geneetiliselt muundatud versioon. Teie ravi haldav tervishoiutöötaja võtab seetõttu kasutusele sobivad ettevaatusabinõud (kannab kindaid ja kaitseprille), et vältida võimalikku nakkushaiguste ülekannet, ning järgib kohalikke inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise nõudeid, et puhastada või kõrvaldada kõik sellega kokkupuutunud materjalid.

Teile teostatakse Yescarta infusioon kvalifitseeritud ravikeskuses ning teid kirjutatakse välja alles siis, kui arst arvab, et teil on ohutu koju minna.

Teie arst võib kõrvaltoimete määramiseks teha vereanalüüse.

Pärast Yescarta manustamist

- Peate jääma vähemalt 4 nädalaks pärast Yescarta saamist haigla lähedusse, nagu olete arstiga arutanud. Teie arst soovib teil vähemalt 7 päeva jooksul iga päev haiglas käia ning kaalub, kas te peate 7 esimeseks infusioonijärgseks päevaks haiglasse jääma. Nii saab arst kontrollida, kas ravi mõjub, ja teid aidata, kui teil tekib kõrvaltoimeid.

Visiidi vahelejäamise korral

Helistage niipea kui võimalik oma arstile või kvalifitseeritud ravikeskusele, et broneerida uus visiidiaeg.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Yescarta võib põhjustada kõrvaltoimeid teie immuunsüsteemis või närvisüsteemis. Yescarta võib suurendada teil ka infektsioonide tekkimise riski. Need kõrvaltoimed võivad olla rasked või eluohtlikud ning põhjustada surma.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib pärast Yescarta manustamist ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, sest võite vajada viivitamatut arstiabi.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Palavik, külmavärinad, madal vererõhk, mis võib põhjustada näiteks järgmisi sümptomeid: pearinglus või uimasus, kiire südametegevus, ebaregulaarne südametegevus (arütmia), vere madal hapnikusisaldus, mis võib põhjustada õhupuudust või hingamisraskust. Need võivad olla tõsise haigusseisundi tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid.
- Teadvuse kaotus või teadvuse taseme langus, segasus või mõttetegevuse häired, mälukaotus, kõneraskused või segane kõne, raskused kõnest arusaamisel ajufunktsiooni häirete (entsefalopaatia) tõttu. Muud nähud on tahtmatu värin (treemor), äkiline segasus koos agiteeritusega, desorientatsioon, hallutsinatsioonid või ärrituvus (deliirium), energiapuudus või jõuetus, lihasnõrkus, liikumisraskused (motoorse funktsiooni häire).
- Soojatunne, palavik, külmavärinad või värisemine, mis võivad olla infektsiooni (sh bakteriaalne või viiruslik) nähud. Infektsioonid võivad olla põhjustatud infektsiooniga võidelda aitavate vere valgeliblede või immunoglobuliinideks nimetatavate antikehade vähesusest veres.

Muud viivitamatut ravi vajavad tõsised kõrvaltoimed:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Krambid (krambihood, sealhulgas krambihood, mis võivad olla pikaajalised ja eluohtlikud).
- Äkki, ootamatult tekkiv südame seiskumine või südamepuudulikkus.
- Verehüübed: sümptomiteks võivad olla valu rinnus või ülaseljas, hingamisraskused, vere köhimine või krampilik valu, ühe jala paistetus, soe ja tumenenud nahk valuliku ala ümbruses.
- Võimetus iseseisvalt hingata (hingamispuudulikkus).
- Neerupuudulikkus, mis põhjustab vedeliku kogunemist kehasse.
- Vedeliku kogunemine kopsudesse (kopsuturse), mis võib põhjustada hingamisraskust.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Raske süsteemse põletiku seisund, mille sümptomid võivad olla palavik, lööve ning maha, põrna ja lümfisõlmede suurenemine.
- Vähemalt kahe elundi (nt maks, kopsud ja neerud) funktsioonihäire, mis vajab ravi ja/või protseduure normaalse elundifunktsiooni taastamiseks.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Yescarta kasutamisel on esinenud järgmisi muid kõrvaltoimeid.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Vere punaliblede (hapnikku kandvad rakud) arvu vähenemine, mis võib põhjustada äärmuslikku väsimust ja energiakadu.
- Vere hüübimisel osalevate vererakkude arvu vähenemine (trombotsütopeenia), mille sümptomiteks võivad olla liigne või pikaajaline verejooks või verevalumid.
- Vähenenud naatriumi- või fosfaadisaldus vereanalüüsis.

- Kusihaape või veresuhkru (glükoosi) suur sisaldus vereanalüüsides.
- Isu vähenemine.
- Unehäired.
- Peavalu.
- Pearinglus.
- Kiire südametöö.
- Ebaregulaarne südametöö (arütmia).
- Madal vererõhk.
- Kõrge vererõhk.
- Köha.
- Iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine.
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides.
- Nahalööve või nahaprobleemid.
- Lihase- ja liigesevalu, seljavalu.
- Vedelike kogunemine kudedes (turse), mis võib põhjustada paistetust, kaalutõusu ja uriinikoguse vähenemist.
- Äärmuslik väsimustunne.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Seeninfektsioon.
- Vere hüübimisvõime muutus (koagulopaatia): sümptomiteks võivad olla liigne või pikaajaline verejooks või verevalumid.
- Ülitundlikkus: sümptomiteks on lööve, nõgestõbi, sügelus, paistetused ja anafülaksia.
- Albumiini, kaaliumi või kaltsiumi madal sisaldus vereanalüüsides.
- Dehüdratsioon.
- Kehakaalu langus.
- Ärevus.
- Meeleoluhäired.
- Kontrolli kadumine kehaliigutuste üle.
- Nõrkus või võimetus liigutada üht kehapoolt, mille tulemusena on keeruline teha igapäevaseid toiminguid, nagu söömine ja riidessepanek.
- Näolihaste liikumiskadu.
- Käe- või jalalabade valu.
- Lihasspasm.
- Muutused nägemises, mis halvendavad nägemist (nägemiskahjustus).
- Vere madal hapnikusisaldus.
- Vedelik kopsude ümbruses (pleuraefusioon).
- Hingamispuudulikkus, hingamisraskused.
- Põletik ninas.
- Suukuivus, neelamisraskus.
- Bilirubiinisalduse suurenemine vereanalüüsis.
- Infusiooniga seotud reaktsioonid: sümptomiteks on pearinglus või minestamine, õhetus, lööve, sügelus, palavik, õhupuudus või oksendamine, kõhuvalu ja kõhulahtisus.
- Valu.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Kõigi nelja jäseme halvatus.
- Seljaaju paistetused, mis võivad põhjustada jäsemete ja kere osalist või täielikku halvatust.
- Raskused numbritest arusaamisega.
- Jalgade või käte nõrkus.
- Lihaskoe lagunemine, mis viib lihaskiudude vabanemiseni verre.

Harv (võib esineda kuni 1 patsiendil 1000st)

- Uus vähiliik, mis algab teatud tüüpi leukotsüütidest, mida nimetatakse T-rakkudeks (T-rakuline sekundaarne pahaloomuline kasvaja).

Öelge oma arstile kohe, kui teil tekib mõni ülalnimetatud kõrvaltoime. Ärge püüdke oma sümptomeid ravida teiste teil olemasolevate ravimitega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yescarta't säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele:

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja infusioonikotil pärast „EXP“.

Hoida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -150\text{ °C}$ kuni kasutamiseks sulatamiseni.

Ärge külmutage uuesti.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Yescarta sisaldab

- Toimeaine on aksikabtagentsiloleutseel. Üks patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab anti-CD19 CAR T-rakkude dispersiooni umbes 68 ml-s, sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku/kg.
- Teised koostisained (abiained) on: Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d), naatriumkloriid, humaanalbumiin. Vt lõik 2, „Yescarta sisaldab naatriumi“, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja gentamütsiinijääke“.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimvererakke.

Kuidas Yescarta välja näeb ja pakendi sisu

Yescarta on läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane infusioonidispersioon, mis tarnitakse infusioonikotis, mis on eraldi pakitud metallist kassetti. Üks infusioonikott sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

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 Ltd

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113700

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

On oluline, et loeksite enne Yescarta manustamist läbi kogu käesoleva protseduuri tutvustuse.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Yescarta't tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravim sisaldab inimese vererakke. Yescarta't käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama sobilikke ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida võimalikku nakkushaiguste ülekandumist.

Tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla Yescarta'ga kokku puutunud, tuleb dekontamineerida vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohta.

Ettevalmistused enne infusiooni

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Yescarta kassetil olevatele patsiendi andmetele.
- Yescarta infusioonikotti ei tohi metallkassetist eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta konkreetse patsiendi andmetele.
- Kui patsiendi isik (ID) on saanud kinnitust, võtke Yescarta infusioonikott metallkassetist välja.
- Kontrollige, et metallkasseti etiketil olev patsienditeave vastab infusioonikoti etiketile.
- Enne sulatamist kontrollige, et infusioonikott oleks terve. Kui infusioonikott on kahjustatud, järgige kohalikke nõudeid inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohta (või võtke kohe ühendust Kite'iga).

Sulatamine

- Asetage infusioonikott teise kotti sisse.
- Sulatage Yescarta ligikaudu 37 °C juures kasutades vesivanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole nähtavat jääd. Segage infusioonikoti sisu, liigutades infusioonikotti õrnalt rakulise materjali klompide lagundamiseks. Kui rakuklombid on endiselt näha, jätkake õrnalt infusioonikoti sisu segamist. Väikesed rakulise materjali klombid peaksid kergesti infusioonikoti käte vahel liigutamise järel lagunema. Yescarta't ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifuugida ja/või uuesti suspendeerida uues kandeaines. Sulatamiseks kulub umbes 3...5 minutit.
- Pärast sulatamist on Yescarta stabiilne toatemperatuuril (20 °C...25 °C) kuni 3 tundi. Yescarta infusioon peab siiski algama 30 minuti jooksul pärast sulatamist.

Manustamine

- MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Ravimit peab/peavad manustada kvalifitseeritud ravikeskuses arst(id), kellel on kogemused hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja ravimis ning kes on saanud väljaõppe selle manustamise ning Yescarta'ga ravitavate patsientide ravi alal.
- Veenduge, et enne infusiooni ja taastumisperioodil on olemas vähemalt üks annus totalsilizumabi patsiendi kohta ja erakorralised abivahendid. Haiglatel peab olema juurdepääs täiendavale totalsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab keskus tagama totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Patsiendi isik peab vastama infusioonikotil olevatele patsiendi isikuandmetele.
- Yescarta on ette nähtud ainult autoloogiliseks kasutamiseks.
- Yescarta't tuleb manustada intravenoosse infusioonina, kasutades lateksivaba intravenoosset voolikut ilma leukotsüütide kahandamise filtrita 30 minuti jooksul kas isevoolu või peristaltilise pumba abil.
- Yescarta infusiooni ajal liigutage infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida rakkude klompumist. Infusioonikottide kogu sisu tuleb infundeerida.

- Voolikute eeltäitmiseks enne infusiooni ja järgneva loputamiseks tuleb kasutada steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust (0,154 mmol naatriumi/ml). Kui Yescarta kogu maht on infundeeritud, tuleb infusioonikotti loputada 10...30 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, kasutades selleks tagurpidi eeltäitmist, et patsiendile oleks infundeeritud võimalikult palju rakke.

Juhusliku kokkupuute korral võetavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke inimpäritolu materjalide käitlemise nõudeid, mis võivad hõlmata saastunud naha pesemist ja rõivaste eemaldamist. Yescarta'ga potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saastest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks

Kogu kasutamata ravimit või jäätmematerjali, mis on olnud kontaktis Yescarta'ga (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jäätmeid, järgides kohalikke inimpäritolu materjalide käitlemise nõudeid.