

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yescarta 0,4 – 2×10^8 solua infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli) on muuntogeeninen autologinen solupohjainen valmiste. Se sisältää T-soluja, jotka on transduoitu *ex vivo* käyttäen retrovirusvektoria ja jotka ilmentävät kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria (CAR). Tämä reseptori koostuu hiiren yksiketjuisesta variaabelista anti-CD19-fragmentista (ScFv), johon on liitetty kostimulatorinen CD28-domeeni ja signaloiva CD3-zeeta-domeeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen Yescarta-infusiopussi sisältää aksikabtageenisiloleuseelia, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus autologisia, geneettisen muuntelun vuoksi kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria ilmentäviä T-soluja (CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen infusiopussiin, joka sisältää infuusiona annettavaksi tarkoitettuna soludispersiona tavoiteannoksella yhteensä 2×10^6 anti-CD19-CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua painokiloa kohti (vaihtelualue: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ solua/kg), kuitenkin enintään 2×10^8 anti-CD19-CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua, suspendoituna pakastusliuokseen.

Kukin infusiopussi sisältää noin 68 ml infusioidispersiota.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi infusiopussi Yescarta-valmistetta sisältää 300 mg natriumia ja 3,4 ml dimetyylisulfoksidia (DMSO). Yescarta saattaa sisältää gentamisiinijäämiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Kirkas tai läpinäkyvätön, valkoinen tai punainen dispersio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman (HGBL) hoitoon, kun tauti on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan.

Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulyymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman (FL) hoitoon kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Yescarta on annettava pätevässä hoitokeskuksessa. Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta hematologisten syöpien hoidosta ja joka on saanut koulutuksen kyseisen lääkevalmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.

Ennen infusointia on oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensihoitovälineistö sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta. Pätevällä hoitokeskuksella on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infusointia on oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.

Annostus

Yescarta on tarkoitettu autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja sisältävä infuusioidispersio, joka on yhdessä infuusiopussissa. Tavoiteannos on 2×10^6 CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa kohti (vaihtelualue on $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ solua/kg), enintään 2×10^8 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua vähintään 100 kg painaville potilaille.

Yescarta-valmisteen saatavuus (eli valmisteen mahdollinen toimituspäivämäärä) täytyy varmistaa ennen lymfosyyttejä vähentävää hoitoa.

Esihoito (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia)

- Lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia, jonka muodostavat syklofosfamidi 500 mg/m^2 laskimoon ja fludarabiini 30 mg/m^2 laskimoon, on annettava ennen Yescarta-infusiota. Suositeltavat päivät ovat 5., 4. ja 3. päivä ennen Yescarta-infusiota.

Esilääkitys

- On suositeltavaa, että esilääkitys parasetamolilla (500–1 000 mg suun kautta) ja difenhydramiinilla (12,5–25 mg laskimoon tai suun kautta) tai vastaavilla lääkevalmisteilla annetaan noin 1 tunti ennen Yescarta-valmisteen infusointia. Näin vähennetään infuusioreaktion todennäköisyyttä.
- Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Seuranta

- Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin vähintään ensimmäisten 7 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkäri voi harkita sairaalahoidon tarvetta 7 vuorokauden ajaksi tai sytokiinioireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa.
- Infuusion jälkeisten 7 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilaan on pysyteltävä pätevän klinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on ihmisen immuunikatovirus (HIV)-, hepatiitti B -virus (HBV)- tai hepatiitti C -virus (HCV)-infektio

On vain vähän kliinistä kokemusta potilaista, joilla on aktiivinen HIV-, HBV- tai HCV-infektio.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vähintään 65-vuotiaille potilaille.

Pediatriset potilaat

Yescarta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Yescarta-valmiste annetaan laskimoinfuusiona.

Yescarta-valmistetta ei saa säteilyttää. Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.

Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Yescarta-infuusiopussissa ja metallikotelossa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja.

Antaminen

- Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.
- Tosilitsumabin ja ensihoitovälineistön on oltava käytettävissä ennen infusointia ja seurantajakson aikana. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infusointia on oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Yescarta on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. On varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Yescarta-infuusiopussin potilastunnisteita.
- Kun infuusiioletku on valmisteltu, Yescarta-infuusiopussin koko sisältö on infusoitava 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua ja antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Yescarta-valmistetta hävittäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai gentamisiinille (mahdollinen jäämä).

Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian vasta-aiheet täytyy ottaa huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Jäljitettävyyksivaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Yescarta on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Yescarta-infuusiopussissa ja metallikotelossa olevia potilastunnisteita. Yescarta-valmistetta ei saa antaa, jos

potilaskohtaisen infuusiopussin ja metallikotelon merkinnöissä olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Yleistä

Lymfosyyttejä vähentävään kemoterapiaan liittyvät varoitukset ja varotoimet on huomioitava.

Hoidon lykkäämisen syyt

Yescarta-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on lykättävä, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- korjautumattomat vakavat haittavaikutukset (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät reaktiot tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista kemoterapioista johtuvat reaktiot
- aktiivinen hallitsematon infektio
- aktiivinen käänteishyljintä (GvHD).

Joissain tapauksissa hoitoa voidaan lykätä lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian annon jälkeen. Jos infuusio viivästyy enemmän kuin kaksi viikkoa potilaan saaman lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian jälkeen, lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia on annettava uudelleen (ks. kohta 4.2).

Seuranta infuusion jälkeen

Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 7 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkäri voi harkita sairaalahoidon tarvetta 7 vuorokauden ajaksi tai sytokiinioireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Infuusion jälkeisten 7 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.

Potilaiden on pysyttävä pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee sytokiinioireyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten merkkejä tai oireita. Peruselintoimintoja ja elinten toimintaa on tarkkailtava reaktion vaikeusasteen mukaan.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Yescarta on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Yescarta-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Serologiset tutkimukset

HBV-, HCV- ja HIV-seulonta on tehtävä ennen solujen keräämistä Yescarta-valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Yescarta-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

Samanaikaiset sairaudet

Potilaat, joilla on aktiivinen keskushermostoon liittyvä häiriö tai riittämätön munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvatuille haittavaikutuksille ja tarvitsevat erityishuomiota.

Primaarinen keskushermoston lymfooma

Yescarta-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on primaarinen keskushermoston lymfooma. Näin ollen Yescarta-valmisteen riski-hyötyprofiilia ei ole varmistettu tässä potilasjoukossa.

Sytokiinioireyhtymä

Lähes kaikilla potilailla ilmeni jonkinasteinen sytokiinioireyhtymä. Vaikeaa sytokiinioireyhtymää, mukaan lukien hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita reaktioita, havaittiin hyvin yleisesti Yescarta-hoidon yhteydessä, ja se ilmeni 1–12 vuorokauden kuluessa ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa ja 1–11 vuorokauden kuluessa ZUMA-5-tutkimuksessa (ks. kohta 4.8.). Sytokiinioireyhtymän diagnoosi edellyttää systeemisen tulehdusreaktion vaihtoehtoisten aiheuttajien, kuten infektioiden, poissulkemista.

Yescarta-valmisteseen liittyvän sytokiinioireyhtymän hoito

Ennen Yescarta-valmisteen infusointia hoitokeskuksessa on oltava käytettävissä potilasta kohti ainakin yksi annos tosilitsumabia, joka on interleukiini 6 (IL-6) -reseptorin estäjä. Pätevällä hoitokeskuksella on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, hoitokeskuksella on oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.

Potilaita on hoidettava kunkin potilaan kliinisten oireiden perusteella sekä sovellettavien paikallisten hoitolaitoksessa noudatettavien ja/tai kansallisten tai eurooppalaisten/kansainvälisten hoitosuositusten mukaan. Lääkäreitä kehoitetaan huomioimaan nämä standardit kliinisessä päätöksenteossaan.

Yescarta-valmistetta ei saa antaa potilaalle, jolla on aktiivinen infektio tai tulehdussairaus, ennen kuin tämä sairaus on parantunut.

Sytokiinioireyhtymän tiedetään liittyvän pääte-elinten (kuten maksan, munuaisten, sydämen ja keuhkojen) toimintahäiriöihin. Lisäksi sytokiinioireyhtymän yhteydessä voi esiintyä eri elimiin liittyvien perussairauksien pahenemista. Potilasta, jolla on lääketieteellisesti merkittävä sydämen toimintahäiriö, on hoidettava tehohoitostandardien ja -toimenpiteiden mukaisesti. Mm. sydämen kaikuvausta on harkittava.

Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin / makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) tutkimista on harkittava potilailla, joilla on vaikea tai hoitoihin reagoimaton sytokiinioireyhtymä. Hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia / makrofagiaktivaatio-oireyhtymää on hoidettava paikallisten hoitolaitoksessa noudatettavien ja/tai kansallisten tai eurooppalaisten/kansainvälisten hoitosuositusten mukaan.

Yescarta monistuu ja säilyy elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen. Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonisteja ei suositella Yescarta-valmisteseen liittyvän sytokiinioireyhtymän hoidossa.

Neurologiset haittavaikutukset

Yescarta-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti vaikeita neurologisia haittavaikutuksia, jotka tunnetaan myös nimellä immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICAN-oireyhtymä) ja jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Mediaaniaika niiden ilmaantumiseen Yescarta-infusion jälkeen oli 6 vuorokautta (vaihteluväli: 1–133 vuorokautta) ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa ja 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1–177 vuorokautta) ZUMA-5-tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä, kuten kouristuskohauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia, saattaa olla kohonnut riski. Kuolemaan johtaneita ja vakavia aivoedeematapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Yescarta-valmistetta.

Potilaita on hoidettava kunkin potilaan kliinisten oireiden perusteella sekä sovellettavien paikallisten hoitolaitoksessa noudatettavien ja/tai kansallisten tai eurooppalaisten/kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan. Lääkäreitä kehoitetaan huomioimaan nämä standardit kliinisessä päätöksenteossaan.

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Vakavia infektiota on havaittu hyvin yleisesti Yescarta-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Immunosuppressiopotilailla on raportoitu hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita opportunistisia infektiota, kuten disseminoituneita sieni-infektioita.

Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen Yescarta-infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti. Profylaktisia mikrobilääkkeitä annetaan hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa on havaittu potilailla Yescarta-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8), ja sitä voi ilmetä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa. Kuumeisen neutropenian tapauksessa infektion mahdollisuus on otettava huomioon, ja potilasta on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla tukihoidolla potilaan voinnin edellyttämällä tavalla.

Viruksen uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B -virus voi aktivoitua uudelleen potilailla, joita hoidetaan B-soluja vastaan kohdistetuilla lääkkeillä, ja aktivoituminen voi joissakin tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

John Cunningham -viruksen (JC-viruksen) uudelleenaktivoitumista, joka johtaa progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (PML:ään), on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu Yescarta-valmisteella ja jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa myös muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä. Ilmoituksia on saatu kuolemaan johtaneista tapauksista. PML:n mahdollisuus on otettava huomioon immunosuppressiopotilailla, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia oireita, ja asianmukaiset diagnostiset arvioinnit on tehtävä.

Muita hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu HHV-6-viruksen uudelleenaktivoitumisen yhteydessä.

Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla saattaa ilmetä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Yescarta-infuusion jälkeen, ja ne on hoidettava normaalien hoito-ohjeiden mukaisesti. Yescarta-infuusion jälkeen ilmeni hyvin yleisesti vähintään vaikeusasteen 3 pitkittyneitä sytopenioita, kuten trombositopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Potilaan veriarvoja on tarkkailtava Yescarta-infuusion jälkeen.

Hypogammaglobulinemia

Yescarta-hoitoa saaneilla potilailla voi ilmetä hypogammaglobulinemiaan johtavaa B-soluaplasiaa. Yescarta-valmistetta saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8). Hypogammaglobulinemia altistaa potilaat infektiolle. Immunoglobuliinipitoisuuksia on tarkkailtava Yescarta-hoidon jälkeen ja infektiota ehkäiseviä varotoimia, antibioottiprofylaksia ja immunoglobuliinikorvaushoitoa on käytettävä uusiutuvien infektioiden yhteydessä ja annettava normaalien hoito-ohjeiden mukaisesti.

Yliherkkyyssreaktiot

Allergisia reaktioita saattaa ilmetä Yescarta-infuusion yhteydessä. Vakavia yliherkkyyssreaktioita, kuten anafylaksiaa, saattaa aiheutua Yescarta-valmisteen sisältämästä DMSO:sta tai gentamisiini-jäännöksestä.

Sekundaariset syövät, mukaan luettuina T-soluperäiset ja myelooiset sekundaariset syövät

Yescarta-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia syöpiä. T-soluperäisiä syöpiä on raportoitu sen jälkeen, kun hematologisia syöpiä on hoidettu BCMA- tai CD19-kohdennetulla CAR-T-soluhoidolla, kuten Yescarta-valmisteella. T-soluperäisiä syöpiä, myös CAR-positiivisia syöpiä, on raportoitu viikkoja ja jopa useita vuosia BCMA- tai CD19-kohdennetun CAR-T-soluhoidon jälkeen. Kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt. Jos potilaalle ilmaantuu T-soluperäinen sekundaarinen syöpä, lääkeyritykseen on otettava yhteyttä ohjeiden saamiseksi siitä, miten potilaalta otetaan näytteet.

Yescarta-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt myelodysplastista oireyhtymää ja akuuttia myelooista leukemiaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia.

Potilaita on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien varalta.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää, joka saattaa olla vaikea-asteinen, on toisinaan havaittu. Tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseksi potilaiden, joiden virtsahappoarvo on koholla tai joilla on korkea kasvainkuorma, on saatava allopurinolia tai vaihtoehtoisia profylaksia ennen Yescarta-infuusiota. Potilasta on tarkkailtava tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta ja tapahtumia on hoidettava normaalien hoito-ohjeiden mukaisesti.

CD19-negatiivinen sairaus

Yescarta-valmisteen käytöstä on vain vähän kokemuksia potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa CD19:ään kohdennettua hoitoa. Yescarta-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaan CD19-negatiivinen sairaus on uusiutunut aiemman CD19-vasta-ainehoidon jälkeen.

Yescarta-hoitoa saaneista CD19-negatiivisista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa, ja on mahdollista, että CD19-negatiiviset potilaat hyötyvät hoidosta vähemmän kuin CD19-positiiviset potilaat. Potilaat, joilla on immunohistokemiallisesti CD19-negatiivinen status, saattavat silti ilmentää CD19:ää, ja heidän on osoitettu hyötynvän Yescarta-hoidosta. CD19-negatiivisten potilaiden Yescarta-hoitoon liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on punnittava.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaiden odotetaan kirjautuvan rekisteriin, jotta voidaan selvittää paremmin Yescarta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Apuaineet (natrium)

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg natriumia per infuusiopussi, mikä vastaa 15 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yescarta-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Profylaktinen systeemisten kortikosteroidien käyttö voi haitata Yescarta-valmisteen vaikutusta. Siksi profylaktisten systeemisten kortikosteroidien käyttöä ei suositella ennen infuusiota (ks. kohta 4.2).

Kortikosteroidien anto toksisuuden hoito-ohjeiden mukaisesti ei vaikuta CAR-T-solujen monistumiseen ja säilymiseen.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Yescarta-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista, Yescarta-hoidon aikana eikä ennen kuin immuniteetti on elpynyt hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaustesti mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen Yescarta-hoidon aloittamista.

Katso lymfosyyttejä vähentävään kemoterapiaan kuuluvien valmisteiden tuotetiedoista tietoa tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa.

Ei ole riittävästi altistusta koskevia tietoja, jotta voitaisiin antaa ehkäisyn kestoa koskevia suosituksia Yescarta-hoidon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Yescarta-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevilla eläinkokeilla, voiko Yescarta-valmisteen antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko Yescarta-valmiste siirtyä sikiöön. Jos transdusoidut solut läpäisevät istukan, ne saattavat vaikutusmekanismin perusteella aiheuttaa sikiötoksisuutta, kuten B-lymfosytopeniaa. Siksi Yescarta-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Raskaudesta Yescarta-hoidon antamisen jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Yescarta-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinipitoisuuksien ja B-solujen arviointia on harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Yescarta ihmisen rintamaitoon tai siirtykö se imetettävään lapseen. Imetettävään imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettävälle naiselle on kerrottava imetettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Yescarta-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Yescarta-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yescarta-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Neurologisten tapahtumien mahdollisuuden vuoksi, mukaan lukien psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskohdaukset, potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikon ajan infuusion jälkeen tai kunnes neurologiset haittavaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat tietoihin yhteensä 397 aikuisesta potilaasta, joita hoidettiin Yescarta-valmisteella kolmessa keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ZUMA-1, ZUMA-5 ja ZUMA-7), sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset ovat keskeisten kliinisten tutkimusten aikana ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuja haittatapahtumia, joiden on lääketieteellisesti arvioitu johtuvan kohtuullisen todennäköisesti aksikabtageenisiloleuseelista.

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL, PMBCL ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut DLBCL kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen

ZUMA-1-tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot perustuvat Yescarta-altistukseen vaiheen 1/2 tutkimuksessa, jossa 108 potilasta sai painoon perustuvan suositellun annoksen CAR-positiivisia T-soluja. Tässä kuvatut tiedot perustuvat 54 kuukauden seurannan analyysiin, jossa seurannan todellinen mediaanikesto oli 23,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–68,2 kuukautta).

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (93 %), enkefalopatia (60 %) ja infektiot (40 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 51 %:lla potilaista. Yleisimpiä (≥ 5 %) vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (22 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (15 %), bakteeri-infektiot (6 %), virusinfektiot (6 %), kuumeinen neutropenia (5 %) ja kuume (5 %).

Yleisimpiä (≥ 5 %) vähintään vaikeusasteen 3 ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (31 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (19 %), sytokiinioireyhtymä (11 %), bakteeri-infektio (9 %), delirium (6 %), hypertensio (6 %), hypotensio (6 %), transaminaasipitoisuuksien suureneminen (6 %) ja virusinfektio (6 %). Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 hematologisia haittavaikutuksia olivat lymfopenia (99 %), leukopenia (96 %), neutropenia (94 %), anemia (65 %) ja trombositopenia (56 %).

DLBCL ja HGBL, joka on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan

ZUMA-7-tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot perustuvat Yescarta-altistukseen vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa 170 potilasta sai painoon perustuvan suositellun annoksen CAR-positiivisia T-soluja. Kuvatut tiedot perustuvat analyysiin, jossa seurannan todellinen mediaanikesto oli 23,2 kuukautta (vaihteluväli: 1,5–41,3 kuukautta).

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (92 %), enkefalopatia (49 %) ja infektiot (45 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 54 %:lla potilaista. Yleisimpiä (≥ 5 %) vakavia haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (17 %), enkefalopatia (16 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (8 %), kuume (6 %) ja virusinfektio (5 %).

Yleisimpiä (≥ 5 %) vähintään vaikeusasteen 3 ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (19 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (8 %), sytokiinioireyhtymä (6 %) ja bakteeri-infektio (5 %). Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 hematologisia haittavaikutuksia olivat lymfopenia (99 %), leukopenia (95 %), neutropenia (94 %), anemia (41 %) ja trombositopenia (26 %).

Follikulaarinen lymfooma kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen

ZUMA-5-tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot perustuvat Yescarta-altistukseen vaiheen 2 tutkimuksessa, jossa 119 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma, sai painoon perustuvan suositellun annoksen CAR-positiivisia T-soluja. Tässä kuvatut

tiedot perustuvat 24 kuukauden seurannan analyysiin, jossa seurannan todellinen mediaanikesto oli 25,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–44,3 kuukautta).

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (77 %), infektiot (59 %) ja enkefalopatia (47 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 45 %:lla potilaista. Yleisimpiä (≥ 5 %) vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (16 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (12 %), sytokiinioireyhtymä (12 %) ja bakteeri-infektio (5 %).

Yleisimpiä (≥ 5 %) vähintään vaikeusasteen 3 ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (14 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot (11 %), sytokiinioireyhtymä (6 %) ja bakteeri-infektio (5 %). Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 hematologisia haittavaikutuksia olivat lymfopenia (99 %), leukopenia (94 %), neutropenia (92 %), trombositopenia (34 %) ja anemia (33 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset todettiin potilailla, jotka altistuivat Yescarta-valmisteelle ZUMA-1-tutkimuksessa (n = 108), ZUMA-5-tutkimuksessa (n = 119) tai ZUMA-7-tutkimuksessa (n = 170), tai raportoitin myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Yescarta-hoidon yhteydessä todetut lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot		
	Hyvin yleinen	Tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot Virusinfektio Bakteeri-infektio
	Yleinen	Sieni-infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyytit)		
	Melko harvinainen	T-soluperäinen sekundaarinen syöpä
Veri ja imukudos		
	Hyvin yleinen	Kuumeinen neutropenia [#] Neutropenia [#] Lymfopenia [#] Leukopenia [#] Anemia [#] Trombositopenia [#]
	Yleinen	Koagulopatia ^a
Immuunijärjestelmä		
	Hyvin yleinen	Sytokiinioireyhtymä Immunoglobuliinien väheneminen ^b
	Yleinen	Yliherkkyys
	Melko harvinainen	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi [*]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Hyvin yleinen	Hyponatremia [#] Hypofosfatemia [#] Hyperurikemia ^{***} Hyperglykemia [#] Heikentynyt ruokahalu ^c

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
	Yleinen	Hypokalemia [#] Hypokalsemia [#] Hypoalbuminemia [#] Dehydraatio ^d Painon lasku
Psyykkiset häiriöt		
	Hyvin yleinen	Delirium ^e Unettomuus
	Yleinen	Ahdistuneisuus Affektiivinen häiriö ^f
Hermosto		
	Hyvin yleinen	Enkefalopatia ^g Vapina ^h Päänsärky ⁱ Heitehuimaus ^j
	Yleinen	Ataksia ^k Kouristuskohaus, status epilepticus mukaan lukien Hemipareesi Kasvohermohalvaus ^l Perifeerinen neuropatia ^m Myoklonus
	Melko harvinainen	Neliraaahalvaus Selkäytimen turvotus Myeliitti Dyskalkulia
Silmät		
	Yleinen	Näköhäiriöt ⁿ
Sydän		
	Hyvin yleinen	Takykardia ^o Rytmihäiriö ^p
	Yleinen	Sydämenpysähdys Sydämen vajaatoiminta ^q
Verisuonisto		
	Hyvin yleinen	Hypotensio ^r Hypertensio
	Yleinen	Tromboosi ^s Verenvuoto ^t
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Hyvin yleinen	Yskä ^u
	Yleinen	Hengitysvajaus ^v Hypoksia ^w Pleuraeffuusio Keuhkoedeema Dyspnea ^x Nenätulehdus ^y
Ruoansulatuselimistö		
	Hyvin yleinen	Oksentelu Ripuli ^z Ummetus Vatsakipu ^{aa} Pahoinvointi
	Yleinen	Dysfagia ^{***} Suun kuivuminen ^{bb}
Maksa ja sappi		
	Hyvin yleinen	Kohonneet transaminaasiarvot ^{cc}
	Yleinen	Hyperbilirubinemia ^{dd}
Iho ja ihonalainen kudος		
	Hyvin yleinen	Ihottuma ^{ee}
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Hyvin yleinen	Motorinen häiriö ^{ff} Tuki- ja liikuntaelinten kipu ^{gg}

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
	Melko harvinainen	Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet		
	Yleinen	Munuaiden vajaatoiminta ^{hh}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Hyvin yleinen	Kuume ⁱⁱ Turvotus ^{jj} Uupumus ^{kk} Vilunväristykset
	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio Kipu
	Melko harvinainen	Monielinvaurio-oireyhtymä

* Hemofagosyyttista lymfohistiosytoosia on ilmoitettu sytokiinioireyhtymän yhteydessä

** Hyperurikemia todettiin yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana 227 aikuista potilasta, jotka saivat Yescarta-valmistetta ZUMA-1 ja ZUMA-5-tutkimuksissa

*** Dysfagiaa on raportoitu neurologisen toksisuuden ja enkefalopatian yhteydessä

Yleisyys perustuu vähintään vaikeusasteen 3 laboratoriotulokseen

- Koagulopatiaan sisältyy koagulopatia, pienentynyt veren fibrinogeenipitoisuus, suurentunut veren fibrinogeenipitoisuus, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, hypofibrinogenemia, suurentunut INR, pienentynyt protrombiinipitoisuus, pidentynyt protrombiiniaika.
- Immunoglobuliinien vähenemiseen sisältyy veren immunoglobuliini G:n väheneminen, hypogammaglobulinemia.
- Ruokahalun heikentymiseen sisältyy ruokahalun heikentyminen, hypofagia.
- Dehydraatioon sisältyy dehydraatio, hypovolemia.
- Deliriumiin sisältyy delirium, agitaatio, harhaluulo, desorientaatio, hallusinaatio, levottomuus.
- Affektiiviseen häiriöön sisältyy impulsiivinen käytös, mielialan muutos, masennus, paniikkikohtaus.
- Enkefalopatiaan sisältyy enkefalopatia, agraphia, tajunnan tason muutos, amnesia, afasia, afonia, apraksia, kognitiivinen häiriö, sekavuus, tajunnan alentuminen, tarkkaavaisuushäiriö, dysartria, dysgrafia, dyskinesia, dyspraksia, hypersomnia, immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICAN-oireyhtymä), letargia, leukoenkefalopatia, tajunnan menetys, muistihäiriö, psyykkisten toimintojen häiriö, mielentilan muutokset, metabolinen enkefalopatia, neurotoksisuus, puheen hitaus, uneliaisuus, puhehäiriö, horros, toksinen enkefalopatia.
- Vapinaan sisältyy vapina, pään vapina.
- Päänsärkyyn sisältyy päänsärky, epämiellyttävä tuntemus päässä, jännityspäänsärky.
- Heitehuimaukseen sisältyy heitehuimaus, asentohuimaus, presynkopee, pyörtäminen, kiertohuimaus.
- Ataksiaan sisältyy ataksia, tasapainohäiriö, kävelyhäiriö.
- Kasvohermohalvaukseen sisältyy kasvohermohalvaus, kasvohalvaus.
- Perifeeriseen neuropatiaan sisältyy perifeerinen neuropatia, allodynia, servikaalinen radikulopatia, hyperestesia, hypestesia, lumbaalinen radikulopatia, parestesia, perifeerinen sensorinen neuropatia, pohjehieron halvaus.
- Näköhäiriöihin sisältyy näköhäiriö, hemianopsia, näön hämärtyminen, alentunut näöntarkkuus.
- Takykardiaan sisältyy takykardia, posturaalinen takykardiaoireyhtymä, sinustakykardia.
- Rytmihäiriöön sisältyy rytmihäiriö, eteisvärinä, eteislepatus, eteis-kammiokatkos, bradykardia, oikean puolen haarakatko, EKG:n pidentynyt QT, lisälyönnit, kohonnut sydämen syke, epäsäännöllinen sydämen syke, sinusbradykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, supraventrikulaarinen takykardia, kammioiden rytmihäiriöt, kammiolisälyönnit, kammiotakykardia.
- Sydämen vajaatoimintaan sisältyy sydämen vajaatoiminta, akuutti vasemman kammion vajaatoiminta, alentunut ejektiofraktio, stressikardiomyopatia.
- Hypotensioon sisältyy hypotensio, hiussuonivuoto-oireyhtymä, diastolinen hypotensio, hypoperfuusio, ortostaattinen hypotensio.
- Tromboosiin sisältyy tromboosi, kainalolaskimotukos, käsivarren ja pään laskimon tukos, syvä laskimotromboosi, laitteen tukkeutuminen, embolia, kaulalaskimotukos, perifeerinen embolia, perifeerinen iskemia, keuhkoembolia, pernalaskimon tukos, tukos laitteessa.
- Verenvuotoon sisältyy vakavat ja mahdollisesti kuolemaan johtavat verenvuototapahtumat, kuten ruoansulatuskanavan verenvuoto, keuhkoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto.
- Yskään sisältyy yskä, limainen yskä, ylähengitysteiden yskäoireyhtymä.
- Hengitysvajaukseen sisältyy hengitysvajaus, akuutti hengitysvajaus.
- Hypoksiaan sisältyy hypoksia, happisaturaation aleneminen.
- Dyspneaan sisältyy dyspnea, rasisushengenahdistus.
- Nenätulehdukseen sisältyy allerginen nuha, nenän vuotaminen.
- Ripuliin sisältyy ripuli, koliitti, enteriitti.
- Vatsakipuun sisältyy vatsakipu, vatsavaivat, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus, dyspepsia, ylävatsavaivat.
- Suun kuivumiseen sisältyy suun kuivuminen, huulten kuivuminen.
- Kohonneisiin transaminaasiarvoihin sisältyy transaminaasiarvojen kohoaminen, alaniiniaminotransferaasiarvojen kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvojen kohoaminen, maksaentsyymiarvojen kohoaminen, hypertransaminasemia.
- Hyperbilirubinemiaan sisältyy hyperbilirubinemia, veren bilirubiinin kohoaminen.
- Ihottumaan sisältyy ihottuma, antopaikan ihottuma, dermatiitti, allerginen ihottuma, rakkulainen ihottuma, eryteema, kutina, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, pustulaarinen ihottuma, urtikaria.

- ff. Motoriseen häiriöön sisältyy motorinen häiriö, tahattomat lihassupistukset, lihasjäykkyys, lihasspasmit, lihasten spastisuus, lihasvenähdys, lihasten kireys, lihasnykäykset, lihasheikkous.
- gg. Tuki- ja liikuntaelinten kipuun sisältyy tuki- ja liikuntaelinten kipu, nivelkipu, niveltulehdus, selkäkipu, luukipu, kylkikipu, nivuskipu, rintakehän luusto- ja lihaskipu, lihaskipu, niskakipu, osteoartriitti, raajakipu.
- hh. Munuaisten vajaatoimintaan sisältyy akuutti munuaisvaurio, veren kreatiniiniarvon kohoaminen, munuaisten vajaatoiminta.
- ii. Kuumeeseen sisältyy hypertermia, pyreksia.
- jj. Turvotukseen sisältyy edeema, kasvojen turvotus, yleistynyt turvotus, paikallinen turvotus, sukuelinten turvotus, perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus, turvotus.
- kk. Uupumukseen sisältyy uupumus, astenia, vähentynyt aktiivisuus, huonovointisuus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää ilmeni 92 %:lla potilaista ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa. Kahdeksalla prosentilla (8 %) oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtanut) sytokiinioireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–12 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 2–58 vuorokautta). Yhdeksänkymmentäyhdeksän prosenttia (99 %) potilaista toipui sytokiinioireyhtymästä. Sytokiinioireyhtymää ei raportoitu normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa ZUMA-7-tutkimuksessa saaneilla potilailla.

Sytokiinioireyhtymää ilmeni 77 %:lla potilaista ZUMA-5-tutkimuksessa. Kuudella prosentilla (6 %) oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtanut) sytokiinioireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 4 vuorokautta (vaihteluväli: 1–11 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 6 vuorokautta (vaihteluväli: 1–27 vuorokautta). Yhdeksänkymmentäyhdeksän prosenttia (99 %) potilaista toipui sytokiinioireyhtymästä.

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %), jotka saattavat liittyä sytokiinioireyhtymään, olivat kuume (89 %), hypotensio (50 %), takykardia (47 %), vilunväristykset (30 %) ja hypoksia (24 %). Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä sytokiinioireyhtymään, olivat kuume (12 %), hypotensio (5 %), hypoksia (3 %), rytmihäiriö (3 %), sydämen vajaatoiminta (2 %), uupumus (2 %), päänsärky (2 %), takykardia (2 %), sydänpysähdys (1 %), dyspnea (1 %) ja takypnea (1 %). Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Neurologiset haittavaikutukset

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 63 %:lla potilaista ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa. Kahdellakymmenelläviidellä prosentilla (25 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Neurologista toksisuutta esiintyi 7 vuorokauden kuluessa infuusiosta 75 %:lla potilaista. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 6 vuorokautta (vaihteluväli: 1–133 vuorokautta). Mediaanikesto oli 10 vuorokautta, ja 66 % potilaista toipui kolmen viikon kuluessa infuusiosta.

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 57 %:lla potilaista ZUMA-5-tutkimuksessa. Kuudellatoista prosentilla (16 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Neurologista toksisuutta esiintyi 7 vuorokauden kuluessa infuusiosta 65 %:lla potilaista. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1–177 vuorokautta). Mediaanikesto oli 14 vuorokautta, ja 60 % potilaista toipui kolmen viikon kuluessa infuusiosta.

Yleisimpiä (≥ 5 %) neurologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (51 %), vapina (28 %) ja delirium (14 %). Potilailla ilmoitettuja vakavia neurologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (18 %), vapina (2 %), delirium (2 %), hemipareesi (1 %) ja kouristukset (1 %). ZUMA-7-tutkimuksessa enkefalopatiaa raportoitiin 49 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 8 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista ja vapinaa 25 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 1 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista.

Muita neurologisia haittavaikutuksia on raportoitu harvemmin kliinisissä tutkimuksissa, ja niitä ovat olleet mm. dysfagia (3 %), myeliitti (0,2 %) ja neliraajahalvaus (0,1 %).

Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Kuumeinen neutropenia ja infektiot

Kuumeista neutropeniaa on havaittu 10 %:lla potilaista Yescarta-infuusion jälkeen. Infektioita ilmeni 48 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita) infektioita ilmeni 19 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 infektioita ilmeni 12 %:lla (aiheuttaja tarkemmin määrittelemätön patogeeni), 6 %:lla (aiheuttaja bakteeri) ja 5 %:lla (aiheuttaja virus) potilaista. Yleisimmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttama infektio oli hengitysteissä. ZUMA-7-tutkimuksessa kuumeista neutropeniaa raportoitiin 2 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 27 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista ja virusinfektioita 16 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 5 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista.

Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Pitkittyneet sytopeniat

Vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa (mukaan lukien kuumeinen neutropenia) ilmeni 68 %:lla, anemiaa 31 %:lla ja trombositopeniaa 23 %:lla potilaista. Pitkittyntä (edelleen päivänä 30 ilmenevää tai päivänä 30 tai sen jälkeen alkanutta) vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmeni 26 %:lla, trombositopeniaa 12 %:lla ja anemiaa 6 %:lla potilaista. Päivän 93 jälkeen ilmenevää vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa todettiin 24 kuukauden seurannan analyysin kohdalla 11 %:lla, trombositopeniaa 7 %:lla ja anemiaa 3 %:lla potilaista ZUMA-1-tutkimuksessa. ZUMA-7-tutkimuksessa raportoitiin vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa 94 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 51 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista ja vähintään vaikeusasteen 3 trombositopeniaa 26 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 63 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista. Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaa ilmoitettiin 15 %:lla Yescarta-valmisteella hoidetuista potilaista. Kumulatiivisesti ZUMA-1-tutkimuksessa 36 potilasta 108:sta (33 %) oli saanut laskimonsisäistä immunoglobuliinihoitoa 54 kuukauden analyysin kohdalla, ZUMA-7-tutkimuksessa 28 (16 %) potilasta 170:stä oli saanut laskimonsisäistä immunoglobuliinihoitoa 23,2 kuukauden analyysin kohdalla ja ZUMA-5-tutkimuksessa 33 tutkittavaa 119:stä (28 %) oli saanut laskimonsisäistä immunoglobuliinihoitoa 24 kuukauden seurannan analyysin kohdalla. ZUMA-7-tutkimuksessa raportoitiin immunoglobuliinien vähenemistä 11 %:lla Yescarta-hoitoa saaneista ja 1 %:lla normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneista potilaista. Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Immunogeenisuus

Yescarta-valmisteen immunogeenisuutta on arvioitu käyttämällä entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä (ELISA) FMC63:een sitoutuvien vasta-aineiden havaitsemiseen. FMC63 on vasta-aine, josta anti-CD19-CAR on peräisin. ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa yhdellätoista potilaalla 278:sta (4 %) oli positiivinen FMC63-vasta-ainetulos ennen Yescarta-hoitoa, ja ZUMA-7-tutkimuksessa yksi potilas (1 %), jolla oli ennen hoitoa negatiivinen tulos, sai ELISA-seulontatestissä positiivisen tuloksen hoidon jälkeen. Varmistavan solupohjaisen määrittelyn tulokset, joissa hyödynnettiin CAR:n asianmukaisesti laskostettua ja ilmenettä solunulkoista osaa (ScFV, sarana ja linkkeri), osoittivat, että kaikki Yescarta-hoitoa saaneet potilaat, jotka saivat positiivisen tuloksen ELISA-seulontatestissä, olivat vasta-aineen suhteen negatiivisia kaikkina testiajankohtina. Ei ole näyttöä siitä, että Yescarta-valmisteen alkuvaiheen monistumisen tai säilymisen kinetiikka tai Yescarta-valmisteen teho tai turvallisuus olisi muuttunut näillä potilailla. ZUMA-5-tutkimuksessa 13 potilasta 116:sta (11 %) sai ELISA-seulontatestissä positiivisen tuloksen vasta-aineiden suhteen ennen Yescarta-hoitoa, ja kaksi tutkittavaa, jotka saivat ennen hoitoa negatiivisen tuloksen, sai positiivisen tuloksen hoidon jälkeen. Varmistavan solupohjaisen testin tulokset osoittivat, että kaikki Yescarta-valmisteella hoidetut potilaat, joilla oli ollut ELISA-testissä positiivinen tulos, olivat vasta-ainenegatiivisia ennen hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen.

Erityinen potilasjoukko

On olemassa vain vähän kokemusta Yescarta-valmisteen käytöstä vähintään 75-vuotiaille potilaille. Yleisesti turvallisuus ja teho olivat samanlaisia vähintään 65-vuotiaille ja alle 65-vuotiaille potilailla, jotka saivat Yescarta-hoitoa. Hoitotulokset olivat samanlaisia potilailla, joiden Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 0 tai 1, sekä eri sukupuolilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yescarta-valmisteen yliannostuksesta ei ole saatavilla kliinisistä tutkimuksista peräisin olevia tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, antineoplastinen solu- ja geeniterapia, ATC-koodi: L01XL03

Vaikutusmekanismi

Yescarta, geneettisesti muunneltuja autologisia T-soluja sisältävä immuunihoitovalmiste, sitoutuu CD19-antigeeniä ilmentäviin syöpäsoluihin ja normaaleihin B-soluihin. Kun anti-CD19-CAR-T-solut tarttuvat CD19-antigeeniä ilmentäviin kohdesoluihin, kostimulatoriset CD28- ja CD3-zeeta-domeenit aktivoivat alavirran puoleiset signaalikaskadit, jotka saavat T-solut aktivoitumaan, proliferoitumaan, erilaistumaan efektorisoluihin ja erittämään tulehdussytokiineja ja kemokiineja. Tämä tapahtumasarja johtaa CD19-antigeeniä ilmentävien kohdesolujen apoptoosiin ja nekroosiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Yescarta-infuusion jälkeen arvioitiin farmakodynaamisia vasteita mittaamalla sytokiiniin, kemokiiniin ja muiden veren molekyylipitoisuuksien tilapäistä suurenemista 4 viikon aikana. Sytokiiniin ja kemokiiniin, kuten IL-6:n, IL-8:n, IL-10:n, IL-15:n, TNF- α :n, IFN- γ :n ja IL2R α :n, pitoisuudet analysoitiin. Huippupitoisuus havaittiin ensimmäisten 14 vuorokauden aikana infuusion jälkeen, ja pitoisuudet palautuivat lähtötasolle yleensä 28 vuorokauden kuluessa.

Analyysit, joita tehtiin sytokiiniipitoisuuksien ja sytokiinioireyhtymän tai neurologisten tapahtumien ilmaantuvuuden välisen yhteyden tunnistamiseksi, osoittivat, että useiden immunomoduloivien ja proinflammatoristen analytyttien suurentuneet infuusion jälkeiset pitoisuudet (huippupitoisuus ja AUC 1 kuukauden kohdalla) olivat yhteydessä vähintään vaikeusasteen 3 neurologisiin haittavaikutuksiin ja vähintään vaikeusasteen 3 sytokiinioireyhtymään ZUMA-1-, ZUMA-7- ja ZUMA-5-tutkimuksissa.

Yescarta-valmisteella on liioitellun voimakkaita ja haitallisia farmakologisia muihin kuin kasvainsoluihin kohdistuvia vaikutuksia kohdesoluissa, joten tilapäistä B-soluaplasiaa on odotettavissa hoidon jälkeen.

Niistä 73:sta ZUMA-1-tutkimuksen potilaasta, joista oli arvioitavissa olevia näytteitä lähtötilanteessa, 40 %:lla oli havaittavissa B-soluja; suurimmalla osalla potilaista lähtötilanteessa havaittu B-soluaplasia johtui aiemmista hidoista. Yescarta-hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla oli havaittavissa B-soluja, oli pienentynyt: 20 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 3 kohdalla ja

22 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 6 kohdalla. B-solujen palautumisen alkaminen havaittiin ensin kuukauden 9 kohdalla, kun 56 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja. Tämä suuntaus B-solujen palautumiseen jatkui ajan myötä siten, että 64 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 18 kohdalla ja 77 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 24 kohdalla. ZUMA-7-tutkimuksessa niistä 141 potilaasta, joista oli arvioitavissa oleva näyttö lähtötilanteesta, 57 %:lla oli havaittavissa B-soluja. Yescarta-hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla oli havaittavissa B-soluja, oli pienentynyt: 38 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 3 kohdalla ja 41 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 6 kohdalla. B-solujen palautumisen alkaminen havaittiin kuukauden 9 kohdalla, kun 58 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja. Tämä suuntaus B-solujen palautumisessa jatkui ajan myötä siten, että 64 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 18 kohdalla ja 84 %:lla potilaista oli havaittavissa B-soluja kuukauden 24 kohdalla. Niistä 113:sta FL-potilaasta, joista oli arvioitavissa olevia näyttöjä lähtötilanteesta ZUMA-5-tutkimuksessa, 75 %:lla oli havaittavissa B-soluja. Yescarta-hoidon jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla oli havaittavissa B-soluja, oli pienentynyt: 40 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 3 kohdalla. Ajan myötä todettiin B-solujen palautumista, ja 61 %:lla oli havaittavissa B-soluja kuukauden 24 kohdalla. Potilaiden seuranta ei vaadittu sairauden etenemisen jälkeen. Näin ollen suurin osa potilaista, joista oli arvioitavissa olevia näyttöjä, sai vasteen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL, PMBCL ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut DLBCL kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen (ZUMA-1-tutkimus)
Yhteensä 108 potilasta hoidettiin Yescarta-valmisteella vaiheen 1/2 avoimessa yksihaarisessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton aggressiivinen B-solujen non-Hodgkin-lymfooma (NHL). Teho perustui 101 potilaan vaiheen 2 tuloksiin, mukaan lukien histologisesti vahvistettu diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (N = 77), primaarinen välikarsinan suurisoluinen B-solulymfooma (N = 8) ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (N = 16), WHO:n vuoden 2008 luokituksen perusteella. ZUMA-1-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli tarkemmin määrittelemätöntä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, muita diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman alatyyppejä ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfoomaa (HGBL), WHO:n vuoden 2016 luokituksen perusteella. 47 potilaalta arvioitiin MYC-, BCL-2- ja BCL-6 -proteiinien status. 30 potilaalla havaittiin kaksinkertaisesti ilmentyvä diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (sekä MYC- että BCL2-proteiinin yli-ilmentymistä), viidellä havaittiin korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, johon liittyi MYC-, BCL-2- tai BCL-6-geenin uudelleenjärjestymä (kaksois- ja kolmoisosuma), ja kahdella havaittiin korkean maligniteettiasteen tarkemmin määrittelemätön B-solulymfooma. 66 potilasta oli arvioitavissa solualkuperäluokkien (itukeskussoluperäinen [GCB] tai aktivoituneen B-solun tyyppinen [ABC]) osalta. Näistä potilaista 49:llä oli GCB-tyyppi ja 17 potilaalla ABC-tyyppi.

Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat vähintään 18 vuoden ikäisiä ja heillä oli hoitoon reagoimaton sairaus, joka määriteltiin eteneväksi taudiksi tai vakaaksi taudiksi viimeisen hoitolinjan parhaan vasteen perusteella, tai sairauden etenemiseksi 12 kuukauden kuluessa autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen. Potilaat, joiden sairaus reagoi huonosti kemoterapiaan tai joiden sairaus uusiutui kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältävän hoitolinjan jälkeen, eivät yleensä soveltuneet saamaan hematopoieettista kantasolusiirtoa. Potilaiden oli täytynyt saada aiemmin ainakin CD20-vasta-ainehoittoa ja antrasykliiniä sisältävää hoitoa. Potilaat, joilla oli keskushermoston lymfooma tai jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen kantasolusiirron tai anti-CD19-CAR-hoitoa tai muuta muuntogeenisiin T-soluihin perustuvaa hoitoa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä (kuten kouristuskohauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia) tai joiden sydämen ejektiofraktio oli alle 50 % tai joiden happisaturaatio huoneilmassa oli alle 92 % tai joilla oli systeemistä immunosuppressiota edellyttävä autoimmuunisairaus. Seurannan mediaanikesto oli 63,1 kuukautta (jatkuu edelleen). Yhteenvedo potilaiden demografisista tiedoista on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Yhteenveto tutkimuksen ZUMA-1 vaiheen 2 demografisista tiedoista (12 kuukauden analyysi)

Kategoria	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (ITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 111)	Kaikki hoidetut potilaat (mITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 101)
<i>Ikä (vuotta)</i>		
Mediaani (minimi, maksimi)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Miessukupuoli	69 %	67 %
<i>Rotu</i>		
Valkoihoinen	85 %	86 %
Aasialainen	4 %	3 %
Mustaihoinen	4 %	4 %
<i>ECOG-toimintakykyluokka</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Aiempien hoitojen mediaanimäärä (minimi, maksimi)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Potilaat, joilla oli hoitoon reagoimaton tauti ja jotka olivat saaneet ≥ 2 aiempaa hoitolinjaa	77 %	76 %
Potilaat, joiden tauti oli uusiutunut 1 vuoden sisällä autologisesta kantasolusiirrosta	20 %	21 %
Potilaat, joiden International Prognostic Index - ennusteluokitus oli 3/4	46 %	46 %
Potilaat, joilla taudin levinneisyysaste oli III/IV	85 %	85 %

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, hoitoaie; mITT, muokattu hoitoaie.

Yescarta-valmistetta annettiin yhtenä infuusiona tavoiteannoksena 2×10^6 anti-CD19-CAR-T-solua/kg lymfosittejä vähentävän kemoterapian jälkeen, jonka muodostivat 500 mg/m² syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m² fludarabiinia laskimoon 5., 4. ja 3. päivänä ennen Yescarta-hoitoa. Leukaferesin ja lymfosittejä vähentävän kemoterapian välinen siltakemoterapia ei ollut sallittu. Kaikki potilaat otettiin sairaalahoitoon tarkkailua varten vähintään 7 vuorokauden ajaksi Yescarta-infusion jälkeen.

Niistä 111 potilaasta, joille tehtiin leukaferesi, 101 sai Yescarta-valmistetta. Yhdeksän potilasta ei saanut hoitoa, pääasiassa etenevän taudin tai vakavien haittatapahtumien vuoksi tutkimukseen mukaanoton jälkeen ja ennen solujen antamista. Yksi potilas 111:stä ei saanut valmistetta valmistuksen epäonnistumisen vuoksi. Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen antamiseen oli 17 vuorokautta (vaihteluväli: 14–51 vuorokautta), ja mediaaniaika leukaferesistä infuusioon oli 24 vuorokautta (vaihteluväli: 16–73 vuorokautta). Mediaaniannos oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19-CAR-T-solua/kg. Hoitoaiepopulaatioksi (ITT-populaatioksi) määritettiin kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi; muokatuksi hoitoaiepopulaatioksi (mITT-populaatioksi) määritettiin kaikki Yescarta-hoitoa saaneet potilaat.

Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus (ORR). Toissijaiset päätetapahtumat olivat vasteen kesto (DOR), kokonaiselinaika (OS) ja haittatapahtumien vaikeusaste. ORR määriteltiin ennalta tutkittavaksi ensimmäisillä 92:lla hoitoa saaneella potilaalla, ja se oli merkitsevästi suurempi kuin ennalta määritelty 20 % ($p < 0,0001$).

Primaarianalyysissä, joka perustui muokattuun hoitoaiepopulaatioon (mITT-populaatioon (vähintään 6 kuukauden pituinen seuranta), ORR oli 72 % ja täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden (CR) osuus oli 51 % riippumattoman arviointiryhmän arvioimana. 12 kuukauden seuranta-analyysissä (taulukko 3) ORR oli 72 % ja CR-osuus 51 %. Mediaaniaika vasteeseen oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–6,3 kuukautta). Vasteen kesto (DOR) oli pidempi potilailla, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, verrattuna potilaisiin, joiden paras vaste oli osittainen vaste (PR). Niistä 52 potilaasta, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, 7 potilaalla oli vakaa tauti ja 9 potilaalla todettiin aluksi kasvaimen arvioinnissa osittainen hoitovaste, joka muuttui täydelliseksi hoitovasteeksi

vasta 6,5 kuukauden kuluttua. Molempien alatyypin, primaarisen välikarsinan B-solulymfooman ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saaneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, ORR-tulos oli 88 % ja CR-osuus oli edellisellä alatyypillä 75 % ja jälkimmäisellä 56 %. Hoitoaiepopulaation 111 potilaalla ORR oli 66 % ja CR 47 %. Muut tulokset olivat yhdenmukaisia muokatun hoitoaiepopulaation tulosten kanssa.

24 kuukauden seuranta-analyysissä, joka perustui muokattuun hoitoaiepopulaatioon (tulokset riippumattomalta arviointiryhmältä), ORR-osuus oli 74 % ja CR-osuus 54 %. Mediaaniaika vasteeseen oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–12,2 kuukautta). Vasteen kesto oli pidempi potilailla, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, verrattuna potilaisiin, joiden paras vaste oli osittainen vaste (taulukko 3). Niistä 55 potilaasta, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, 7 potilaalla oli vakaa tauti ja 10 potilaalla todettiin aluksi kasvaimen arvioinnissa osittainen hoitovaste, joka muuttui täydelliseksi hoitovasteeksi vasta 12 kuukautta Yescarta-infusion jälkeen. Vasteen keston mediaania ja kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu (taulukko 3). 36 kuukauden analyysissä (seuranta-ajan mediaani tutkimuksessa 39,1 kuukautta) kokonaiselinajan mediaani oli 25,8 kuukautta, ja 47 potilasta (47 %*) oli edelleen elossa. 48 kuukauden analyysissä (seuranta-ajan mediaani tutkimuksessa 51,1 kuukautta) kokonaiselinajan mediaani oli 25,8 kuukautta, ja 43 potilasta (44 %*) oli edelleen elossa. 60 kuukauden analyysissä (seuranta-ajan mediaani tutkimuksessa 63,1 kuukautta) kokonaiselinajan mediaani oli 25,8 kuukautta, ja 42 potilasta (43 %*) oli edelleen elossa.

* Kaplan–Meier-estimaatit olivat 3 vuoden elossaololuvulle 47 %, 4 vuoden elossaololuvulle 44 % ja 5 vuoden elossaololuvulle 43 %.

ZUMA-1-tutkimuksen vaiheessa 1 hoidettiin 7 potilasta. Viisi potilasta sai hoitovasteen, mukaan lukien 4 täydellistä hoitovastetta. 12 kuukauden seuranta-analyysissä 3 potilaalla oli edelleen täydellinen hoitovaste 24 kuukautta Yescarta-infusion jälkeen. 24 kuukauden seuranta-analyysissä näillä 3 potilaalla oli edelleen täydellinen hoitovaste 30–35 kuukautta Yescarta-infusion jälkeen.

Taulukko 3: Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista ZUMA-1-tutkimuksen vaiheesta 2

Luokka	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (ITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 111)		Kaikki hoidetut potilaat (mITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 101)	
	12 kuukauden analyysi	24 kuukauden analyysi	12 kuukauden analyysi	24 kuukauden analyysi
ORR (%) [95 %:n luottamusväli]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Vasteen kesto ^a , mediaani (vaihteluväli) kuukausina	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Vasteen kesto ^a , CR, mediaani (vaihteluväli) kuukausina	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
OS, mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8, NE)
6 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	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 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	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 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	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 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	47,7 (38,2, 56,7)	Ei oleellinen	50,5 (40,4, 59,7)

CR, täydellinen hoitovaste; ITT, hoitoaie; mITT, muokattu hoitoaie; NE = ei arvioitavissa (ei saavutettu); ORR, objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus; OS, kokonaiselinaja.

a. Vasteen kesto sensuroitiin kantasolusiirron hetkellä niiltä potilailta, joilla oli vaste kantasolusiirron saadessaan. Huomautus: 12 kuukauden analyysin mediaaniseuranta-aika oli 15,1 kuukautta. 24 kuukauden analyysin mediaaniseuranta-aika oli 27,1 kuukautta. Kokonaiselinaja viittaa aikaan leukaferesipäivästä (ITT) tai Yescarta-infusiosta (mITT) kuolemaan mistä tahansa syystä.

SCHOLAR-1

Retrospektiivinen, potilastason yhdistetty lopputulostapahtumien analyysi hoitoon reagoimatonta aggressiivista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla (N = 636) (Crump ym. 2017) toteutettiin ennalta määritellyn 20 %:n vertailuvasteosuuden ja ZUMA-1-tutkimuksen tulosten tulkinnan historiallisen kontekstin vahvistamiseksi. Analyysi sisälsi potilaat, jotka eivät olleet saaneet vastetta (vakaa tauti tai etenevä tauti) viimeiseen hoitolinjaan tai joilla sairaus oli uusiutunut 12 kuukauden kuluessa autologisesta kantasolusiirrosta. Vaste ja elossaolo normaalin hoitokäytännön mukaisen hoidon jälkeen arvioitiin. Objektivisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 26 % (95 %:n luottamusväli [21, 31]) ja täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 7 % (95 %:n luottamusväli [3, 15]), ja kokonaiselinajan mediaani oli 6,3 kuukautta.

DLBCL ja HGBL, kun tauti on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan (ZUMA-7)

Yescarta-valmisteen teho ja turvallisuus aikuisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluinen B-solulymfooma (LBCL), osoitettiin vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (ZUMA-7). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pääasiassa todettu DLBCL:n ja HGBL:n alatyyppejä WHO:n vuoden 2016 luokituksen mukaisesti, ja kaikki potilaat olivat saaneet ensilinjan hoitona rituksimabia ja antrasykliinipohjaista kemoterapiaa. Yhteensä 359 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan kertainfuusio Yescarta-valmistetta tai normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa (määritelty seuraavasti: 2 tai 3 sykliä normaalin hoitokäytännön mukaista kemoimmunoterapiaa [R-ICE, R-DHAP tai R-DHAX, R-ESHAP tai R-GDP], jota seurasi suuriannoksinen hoito ja autologinen kantasolusiirto potilailla, joilla oli saavutettu vaste). Satunnaistaminen ositettiin ensilinjan hoidon vasteen (primaaristi hoitoon vastaamaton vs. uusiutuminen $\leq$ 6 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta vs. uusiutuminen > 6 ja $\leq$ 12 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta) ja seulontahetkellä arvioidun toisen linjan hoidon ikäkorjatun IPI-pistemäärän (International Prognostic Index; 0–1 vs. 2–3) mukaan. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joille oli aiemmin tehty hematologisten kantasolujen siirto, joilla oli havaittavia pahanlaatuksia soluja selkäydinnesteessä tai aivometastaaseja, joiden Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakykyluokka (ECOG) oli vähintään 2 tai joiden anamneesissa oli keskushermoston lymfooma. Potilaat, joilla oli aktiivisia tai vakavia infektoita, suljettiin pois. Potilaat, joilla oli yksinkertainen virtsatieinfektio tai komplisoitumaton bakteeriperäinen nielutulehdus, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen, jos he vastasivat aktiiviseen hoitoon.

Yescarta annettiin lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian jälkeen laskimoon kertainfuusiona tavoiteannoksena 2×10^6 anti-CD19-CAR-T-solua/kg (enimmäisannos: 2×10^8 solua). Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian muodostivat 500 mg/m^2 syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m^2 fludarabiinia laskimoon, ja molemmat näistä annettiin 5., 4. ja 3. päivänä ennen Yescarta-hoitoa. Leukafereesin ja lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian välissä voitiin antaa tautiprosessiin vaikuttamattomana siltahoitona vain kortikosteroideja potilaille, joiden tautitaakka oli suuri seulonnan yhteydessä.

Koko tutkimuspopulaatiossa mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli: 21–81 vuotta); 66 % oli miehiä ja 83 % valkoihoisia. Seitsemälläkymmenelläneljällä prosentilla potilaista oli primaarinen hoitoon vastaamaton LBCL ja 26 %:lla potilaista tauti oli uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta. Potilailla toisen linjan hoidon ikävakioitu IPI-pistemäärä oli 0–1 (55 %) tai 2–3 (45 %) ja ECOG-toimintakykyluokka 0 (54 %) tai 1 (46 %).

Yescarta-haaran ja normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haaran potilaat luokiteltiin seuraavasti: DLBCL, tarkemmin määrittelemätön / tarkempi luokittelu ei mahdollinen (Yescarta: 126 potilasta, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito: 120 potilasta); follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut DLBCL (Yescarta: 19 potilasta, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito: 27 potilasta); korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, johon liittyi MYC-, BCL-2- tai BCL-6-geenin uudelleenjärjestymä (kaksois- ja kolmoisosuma) (Yescarta: 31 potilasta, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito: 25 potilasta) tai määrittelemätön korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (1 potilas normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneessa haarassa); muut tutkittavat luokiteltiin ryhmiin ”ei vahvistettu”, ”puuttuu” tai ”muu”.

Yescarta-hoitoon satunnaistetuista 180 potilaasta 178:lle tehtiin leukaferesi ja 170:lle annettiin Yescarta-hoitoa. Hoidetuista potilaista 60 (33 %) sai siltahoitona kortikosteroidihoitoa. Valmistus ei epäonnistunut yhdessäkään tapauksessa. Kahdeksan potilasta (4 %) jätettiin hoitamatta leukaferesin jälkeen, mikä johtui pääasiassa taudin etenemisestä, vakavista haittatapahtumista tai kuolemasta. Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen vapauttamiseen oli 13 vuorokautta (vaihteluväli: 10–24 vuorokautta) ja leukaferesistä Yescarta-infuusion 26 vuorokautta (vaihteluväli: 16–52 vuorokautta). Mediaaniannos oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19-CAR-T-solua/kg. Kaikkia 170:tä Yescartaa saanutta potilasta seurattiin terveydenhuollon hoitoyksikössä vähintään 7 päivän ajan. Normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon satunnaistetuista 179 potilaasta 64 potilasta (36 %) sai suuriannoksista hoitoa ja autologisen kantasolusiirron.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elossaolo (EFS), joka määritettiin sokkoutetun keskitetyn arvioinnin perusteella. Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus (ORR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto tehoa koskevista tuloksista koko populaatiossa, ja kuvassa 1 on esitetty EFS-tuloksia ja kuvassa 2 OS-tuloksia koskeva Kaplan–Meier-käyrä. 24 kuukauden kohdalla EFS oli 40,5 % [95 %:n luottamusväli: 33,2, 47,7] Yescarta-haarassa ja 16,3 % (95 %:n luottamusväli: 11,1, 22,2) normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haarassa. EFS-tulosten primaarianalyysin ajankohtana keskitetysti arvioidun etenemättömyysajan (PFS) mediaani Yescarta-haarassa oli 14,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,4, ei arvioitavissa) verrattuna 3,7 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 2,9, 5,3) normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haarassa (vaarasuhde: 0,490 [95 %:n luottamusväli: 0,368, 0,652]). Tutkimuksen keston mediaani oli 24,9 kuukautta EFS-tulosten primaarianalyysin ajankohtana ja 47,2 kuukautta OS-tulosten primaarianalyysin ajankohtana. OS-tulosten primaarianalyysi tehtiin tutkimussuunnitelman mukaisena ajankohtana 5 vuoden kuluttua ensimmäisen tutkittavan tutkimukseen ottamisesta. Yescarta-hoidon todettiin parantavan kokonaiselinaikaa tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 4). Arvioidut 48 kuukauden kokonaiselossaololuvut olivat 54,6 % Yescarta-haarassa ja 46,0 % normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haarassa. 57 % potilaista sai solupohjaista immuunihoitoa sen jälkeen, kun normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon satunnaistamisen jälkeen ei saatu vastetta tai tauti uusiutui.

Yescarta-hoidon yhteydessä todettiin yhdenmukaisesti parempi teho yleisesti kaikissa valituissa alaryhmissä, joiden muodostamisperusteisiin kuuluivat vaste ensilinjan hoitoon, toisen linjan hoidon ikävakioitu IPI-pistemäärä, ECOG-toimintakykyluokka, ikä, lymfooman status kaksinkertaisen ilmentymisen suhteen ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman alatyypin (ks. kuva 3). Potilailla, joilla oli keskuslaboratorion mukaan korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, Yescarta paransi EFS-tuloksia verrattuna normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon (vaarasuhde: 0,285 [95 %:n luottamusväli: 0,137, 0,594]). Yescarta-hoitoa saaneiden potilaiden ORR-osuus oli 81 % (95 %:n luottamusväli: 62,5 %, 92,5 %) ja CR-osuus oli 68 % (95 %:n luottamusväli: 48,6 %, 83,3 %), kun vastaavat osuudet normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden haarassa olivat 42 % (95 %:n luottamusväli: 23,4 %, 63,1 %) ja 23 % (95 %:n luottamusväli: 9,0 %, 43,6 %). Kokonaiselinajan vaarasuhde Yescarta-hoitoa saaneiden ja normaalin hoitokäytännön mukaista hoitoa saaneiden potilaiden välillä oli 0,735 (95 %:n luottamusväli: 0,338, 1,600) potilailla, joilla oli keskuslaboratorion mukaan korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma.

Taulukko 4. Yhteenveto ZUMA-7-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista

	Yescarta N = 180	Normaalin hoitokäytännön mukainen hoito N = 179
EFS^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	108 (60)	144 (80)
Mediaani, kuukausia [95 %:n CI] ^b	8,3 [4,5, 15,8]	20 [1,6, 2,8]
Ositettu vaarasuhde [95 %:n CI]	0,398 [0,308, 0,514]	
Ositettu log-rank-testin p-arvo ^c	< 0,0001	
ORR (%) [95 %:n CI]^a	83 [77,1, 88,5]	50 [42,7, 57,8]
Kerroinsuhde [95 %:n CI]	5,31 [3,08, 8,90]	
Ositettu CMH-testin p-arvo ^c	< 0,0001	
Täydellinen vaste (%)	65 [57,6, 71,9]	32 [25,6, 39,8]

	Yescarta N = 180	Normaalin hoitokäytännön mukainen hoito N = 179
Osittainen vaste (%)	18 [13,0, 24,8]	18 [12,6, 24,3]
OS^d		
Tapahtumien lukumäärä (%)	82 (46)	95 (53)
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n CI) ^b	NR (28,6, NE)	31,1 (17,1, NE)
Ositettu vaarasuhde (95 %:n CI)	0,726 (0,540, 0,977)	
Ositettu log-rank-testin p-arvo ^{c,e}	0,0335	

CI, luottamusväli; CMH, Cochran–Mantel–Haenszel; EFS, tapahtumavapaa elossaoloaika; NE, ei arvioitavissa; NR, ei saavutettu; ORR, objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus; OS, kokonaiselinaika.

a. EFS-tulosten primaarianalyysin ajankohtana tehdyn keskitetyn arvioinnin mukaan

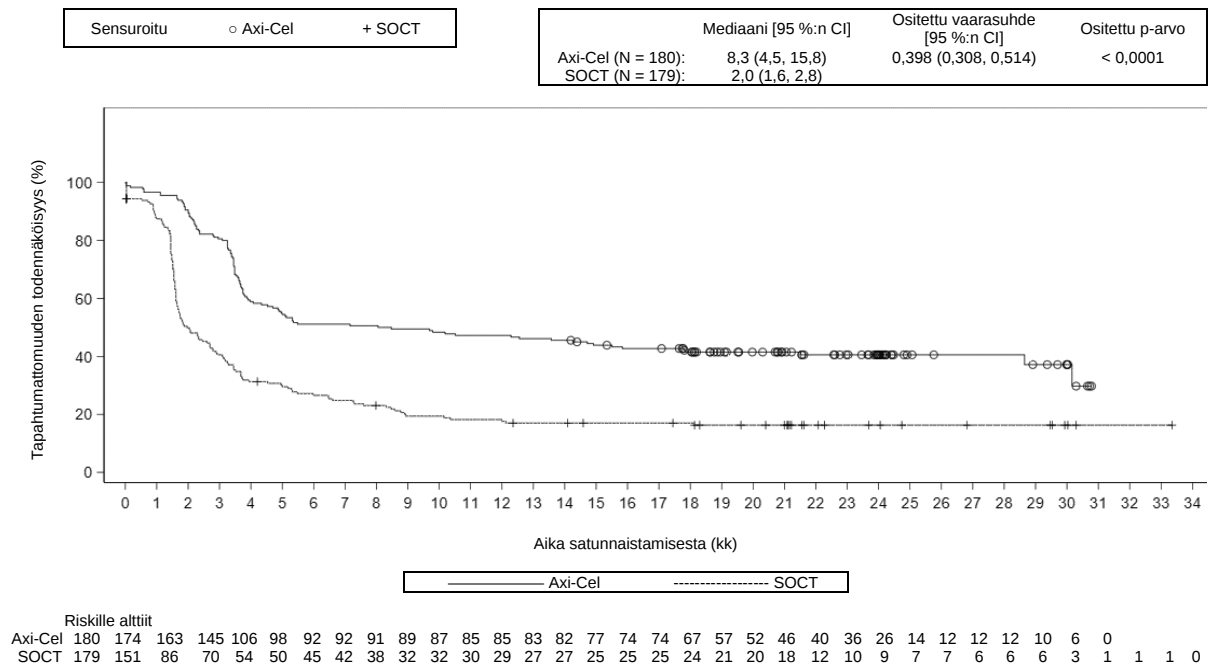
b. Kaplan–Meier-menetelmä

c. p-arvot ovat kaksisuuntaisia. Ositettu log-rank-testi tai ositettu CMH, joka on korjattu ensilinjaa hoitoon saadun vasteen suhteen (primaaristi hoitoon vastaamaton vs. uusiutuminen ≤ 6 kuukauden kuluessa ensilinjaa hoidosta vs. uusiutuminen > 6 ja ≤ 12 kuukauden kuluessa ensilinjaa hoidosta) ja toisen linjan ikäkorjatun IPI-pistemäärän (International Prognostic Index) suhteen (0–1 vs. 2–3)

d. OS-tulosten primaarianalyysin ajankohtana (viiden vuoden kuluttua ensimmäisen tutkittavan tutkimukseen ottamisesta) tehdyn arvioinnin mukaan

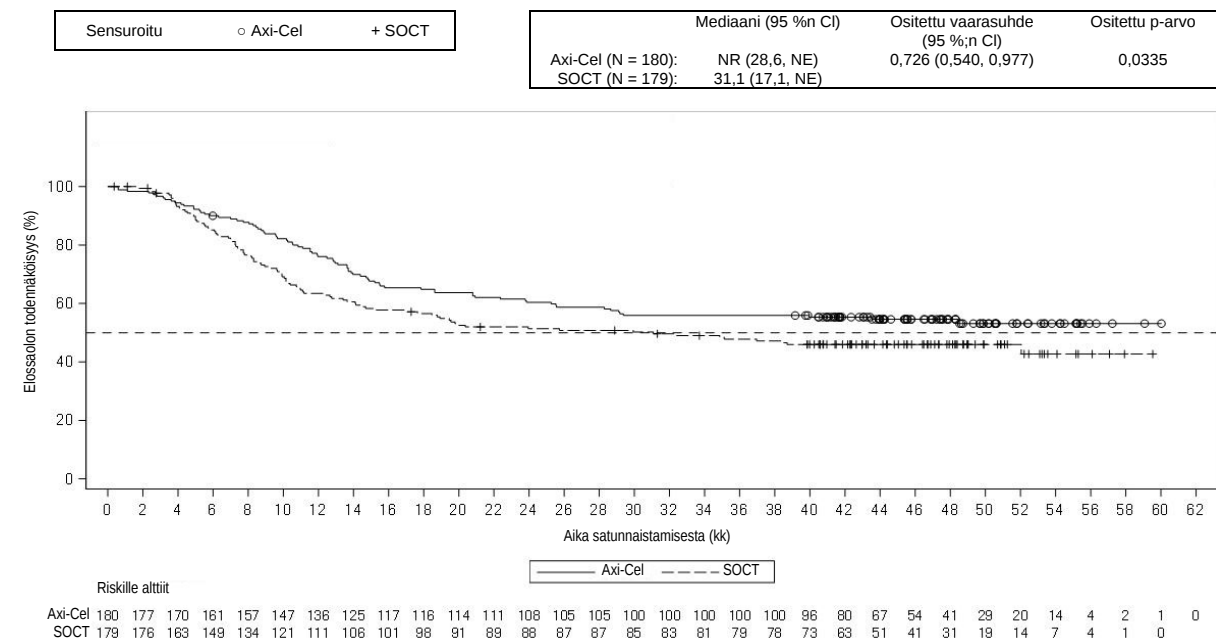
e. p-arvoa on verrattu arvoon 0,0482, joka on kaksisuuntainen tehon raja (merkitsevyystaso) OS-tulosten primaarianalyysille

Kuva 1. Kaplan–Meier-kuvaaja tapahtumavapaasta elossaolosta ZUMA-7-tutkimuksessa



Axi-Cel, aksikabtagenisiloleuseeli; CI, luottamusväli; SOCT, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito.

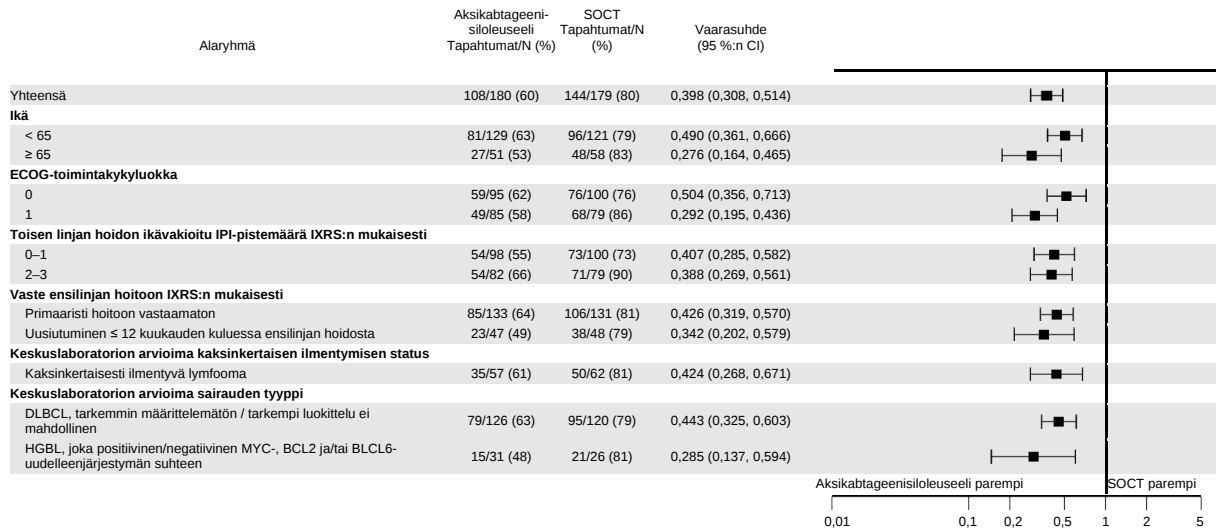
Kuva 2. Kaplan–Meier-kuvaaja kokonaiselinajasta ZUMA-7-tutkimuksessa



Axi-Cel, aksikabtageenisiloleuseeli; CI, luottamusväli; NE, ei arvioitavissa; SOCT, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito.

Huomautus: Tutkittavat, jotka eivät saaneet vastetta normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon, saattoivat saada tutkimussuunnitelman vaatimuksiin kuulumatonta myöhempää lymfooman hoitoa, johon kuului anti-CD19-CAR-T-soluhoido.

Kuva 3. ZUMA-7-tutkimuksen valittujen alaryhmien tapahtumavapaan elossaolon metsikkökuvio



CI, luottamusväli; IXRS, interaktiivinen ääni-/verkkopohjainen vastausjärjestelmä; SOCT, normaalin hoitokäytännön mukainen hoito.

Huomautus: EFS-tulosten primaarianalyysin ajankohtana keskuslaboratorio vahvisti tautityypin 303 potilaalla 359:stä. Muut potilaat keskuslaboratorio luokitteli seuraavasti: ”ei vahvistettu”, ”puuttuu” tai ”muu”.

Yescarta-hoidolla saavutettava hyöty kokonaiselinajan suhteen on yhdenmukainen kaikissa kliinisesti oleellisissa alaryhmissä.

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen (ZUMA-5-tutkimus)

Yescarta-valmisteen tehoa ja turvallisuutta follikulaarista lymfoomaa sairastavilla aikuisilla potilailla tutkittiin vaiheen 2 yksiaaraisessa avoimessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma WHO:n vuoden 2016 luokituksen perusteella.

Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat vähintään 18-vuotiaita ja heillä oli hoitoon reagoimaton tauti vähintään kahden aikaisemman hoitolinjan jälkeen. Aikaisempaan hoitoon oli täytynyt kuulua monoklonaalinen CD20-vasta-aine yhdessä alkyloivan aineen kanssa (pelkkää CD20-vasta-ainehoittoa ei otettu huomioon soveltuvuuteen riittäviä hoitolinjoja laskettaessa). Potilaat, joilla oli vakaa tauti (SD) ilman relapsia > 1 vuoden kuluttua viimeisimmän hoidon päättymisestä, eivät soveltuneet tutkimukseen. Potilaat, joilla oli keskushermoston lymfooma tai jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen kantasolusiirron tai anti-CD19-CAR-hoitoa tai muuta muuntogeenisiin T-soluihin perustuvaa hoitoa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä (kuten kouristuskohotuksia tai serebrovaskulaarinen iskemia) tai joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli alle 50 % tai joiden happisaturaatio huoneilmassa oli alle 92 % tai joilla oli systeemistä immunosuppressiota edellyttävä autoimmuunisairaus. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen tai vakava infektio ja potilaat, joilla oli maligniteettiasteen 3b follikulaarinen lymfooma. Seurannan todellinen mediaanikesto oli 25,9 kuukautta (vaihteluväli 0,3–44,3 kuukautta, jatkuu edelleen). Yhteenveto potilaiden demografisista tiedoista on esitetty taulukossa 5.

Primaarianalyysin ajankohtana tutkimukseen oli otettu yhteensä 122 FL-potilasta (joille *leukaferesi* oli tehty), mukaan lukien 75 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa. Primaarianalyysin tiedonkeruun katkaisupäivän ja 24 kuukauden seurannan tiedonkeruun katkaisupäivän välisenä aikana uusia follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita ei otettu tutkimukseen eikä hoidettu Yescarta-valmisteella.

Taulukko 5: Yhteenveto ZUMA-5-tutkimuksen follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden demografisista tiedoista (24 kuukauden analyysi)

Luokka	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi (N = 122)	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi ja joille oli annettu vähintään 3 hoitolinjaa (N = 75*)
<i>Ikä (vuotta)</i>		
Mediaani (minimi, maksimi)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Miessukupuoli	60 %	63 %
<i>Rotu</i>		
Valkoihoinen	93 %	93 %
Aasialainen	2 %	4 %
Mustaihoinen	2 %	1 %
<i>ECOG-toimintakykyluokka</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Suuri tuumorimassa GELF-kriteereillä arvioituna	52 %	57 %
Aikaisempien hoitojen mediaanimäärä (minimi, maksimi)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Potilaat, joilla oli hoitoon reagoimaton tauti ja jotka olivat saaneet ≥ 2 aikaisempaa hoitolinjaa	30 %	24 %
Potilaat, joilla taudin levinneisyysaste oli III/IV	86 %	86 %
Potilaat, joille oli aiemmin tehty autologinen kantasolusiirto	25 %	29 %
Aikaisempi hoito PI3K-estäjällä	26 %	40 %

Luokka	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi (N = 122)	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi ja joille oli annettu vähintään 3 hoitolinjaa (N = 75*)
Aika ensimmäisestä CD20-vasta-aineen ja kemoterapian yhdistelmähoidosta relapsiin < 24 kuukautta	54 %	51 %

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GELF, Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires.

* Kaikki potilaat, joilla oli paikallisesti vahvistettu diagnoosi, mukaan lukien 60 potilasta, joilla oli keskitetysti vahvistettu diagnoosi. Niiden potilaiden määrät, joille oli tehty leukaferesi (n = 75) ja jotka oli hoidettu (n = 73).

Yescarta annettiin laskimoon kertainfuusiona tavoiteannoksena 2×10^6 anti-CD19-CAR-T-solua/kg lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian jälkeen. Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian muodostivat 500 mg/m^2 syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m^2 fludarabiinia laskimoon, ja molemmat näistä annettiin 5., 4. ja 3. päivänä ennen Yescarta-hoitoa. Kaikki potilaat olivat sairaalassa tarkkailua varten vähintään 7 päivää Yescarta-infuusion jälkeen. Yescarta-hoidon anto ja seuranta olivat samanlaiset ZUMA-5- ja ZUMA-1-tutkimuksissa.

Primaarianalyysi tehtiin, kun vähintään 80:n peräkkäin mukaan otetun FL-potilaan seuranta oli kestänyt vähintään 12 kuukautta ensimmäisestä vasteen arviosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus (ORR). Toissijaiset päätetapahtumat olivat täydellisen hoitovasteen (CR) saavuttaneiden osuus, ORR ja CR potilailla, jotka olivat saaneet vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa, vasteen kesto (DOR), kokonaiselinaika (OS), etenemättömyysaika (PFS) ja haittatapahtumien ilmaantuvuus. Kolmea niistä 122:sta FL-potilaasta, jotka olivat tutkimuksessa mukana primaarianalyysin aikana, ei hoidettu, pääasiassa tutkimukseen soveltumattomuuden takia tai koska ennen hoitoa joko potilaalla todettiin täydellinen vaste tai potilas kuoli.

24 kuukauden seurannan analyysi tehtiin, kun vähintään 80:tä FL-potilasta oli seurattu vähintään 24 kuukautta infuusion jälkeen.

24 kuukauden seurannan analyysiin mennessä tutkimuksessa ei enää ollut tehty leukaferesiä eikä annettu Yescarta-hoitoa uusille potilaille. Valmistuksessa ei tapahtunut epäonnistumisia. Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen antamiseen oli 12 vuorokautta (vaihteluväli: 10–37 vuorokautta), leukaferesistä valmisteen toimitukseen 17 vuorokautta (vaihteluväli: 13–72 vuorokautta) ja leukaferesistä Yescarta-infuusioon 27 vuorokautta (vaihteluväli: 19–330 vuorokautta).

Mediaaniannos oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19-CAR-T-solua/kg.

Primaarianalyysin tiedonkeruun katkaisupäivän kohdalla tutkimukseen oli otettu 122 FL-potilasta.

Niillä 75:llä mukaan otetulla FL-potilaalla, joille oli annettu vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa, ORR oli 91 % ja CR-vasteiden osuus oli 77 %.

24 kuukauden seurannan analyysissä olivat mukana tutkimukseen otetut 122 FL-potilasta, joista 119:ää hoidettiin Yescarta-valmisteella. Tutkimukseen otetuista 122 potilaasta 75 oli saanut vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa, ja heillä ORR oli 91 % ja CR-vasteiden osuus 77 %. Mediaaniaika vasteeseen oli 1 kuukausi (vaihteluväli: 0,8–3,1 kuukautta), vasteen keston (DOR) mediaani oli 38,6 kuukautta, ja kuukauden 24 kohdalla vaste oli säilynyt 62 %:lla vasteen saaneista. Niistä 75:stä FL-potilaasta, jotka olivat saaneet vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa, 29 saavutti aluksi osittaisen vasteen (PR), ja heistä 19 saavutti myöhemmin täydellisen vasteen (CR).

Alaryhmäanalyysiin kuului ORR potilailla, joilla oli hoitoon reagoimaton tauti (88 %), FLIPI-pisteet ≥ 3 (94 %), suuri kasvaintaakka (91 %), taudin etenemistä 24 kuukauden kuluessa ensimmäisestä immunoterapiasta (89 %) ja taustalla aikaisempi hoito PI3K-estäjällä (90 %). Taulukossa 6 on yhteenveto tärkeimmistä tehoja koskevista tuloksista FL-potilailla, joille oli annettu vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa.

Taulukko 6. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista kaikilla ZUMA-5-tutkimukseen otetuilla FL-potilailla, joille oli annettu vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa (24 kuukauden analyysi)

Luokka	Kaikki potilaat, joille oli tehty leukaferesi (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95 %:n luottamusväli]	91 % (82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Vasteen kesto ^b , mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] (vaihteluväli)	38,6 (24,7, ei arvioitavissa) (0,0, 38,6)
Jatkuva vaste (n)	42
Jatkuvien vasteiden osuus ^b , % [95 %:n luottamusväli]	
12 kuukautta	79,5 (67,2, 87,6)
18 kuukautta	75,5 (62,5, 84,6)
24 kuukautta	67,6 (52,7, 78,7)

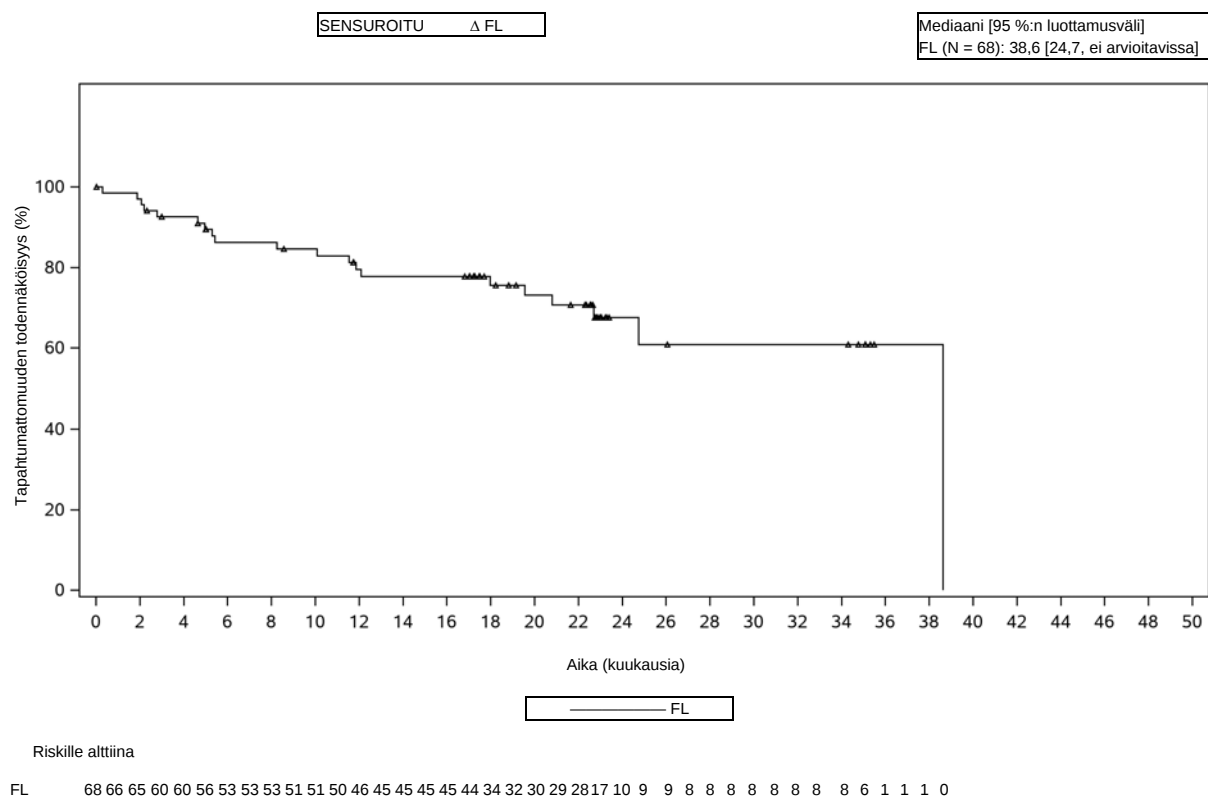
ORR, objektiivinen vaste; CR, täydellinen vaste; ITT, hoitoaie; PR, osittainen vaste

a. International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014) -luokituksen mukaan, riippumattoman radiologian arviointikomitean arvioimana

b. Mitattu ensimmäisen objektiivisen vasteen päivämäärästä taudin etenemisen tai kuoleman päivämäärään

* Kaikki potilaat, joilla oli paikallisesti vahvistettu diagnoosi, mukaan lukien 60 potilasta, joilla oli keskitetysti vahvistettu diagnoosi. Niiden potilaiden määrät, joille oli tehty leukaferesi (n = 75) ja jotka oli hoidettu (n = 73).

Kuva 4. Kaplan–Meier-kuvaaja vasteen kestosta kaikilla potilailla, joille tehtiin leukaferesi; potilaat, joilla oli objektiivinen hoitovaste (FL-potilaat, joille oli annettu vähintään 3 aikaisempaa hoitolinjaa, 24 kuukauden analyysi, riippumaton arviointiryhmä)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Yescarta-valmisteen käytöstä kypsien B-solukasvainten hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yescarta-valmiste koostuu ihmisen autologisista T-soluista. Odotettavissa olevat aineenvaihdunta-tuotteet ovat normaaleilla mekanismeilla syntyviä tyypillisiä solujen hajoamistuotteita. Näin ollen infuusiona annettujen CAR-T-solujen odotetaan poistuvan ajan myötä.

Solukinetiikka

Yescarta-infuusion jälkeen anti-CD19-CAR-T-solut monistuivat aluksi nopeasti, minkä jälkeen niiden määrä aleni lähelle lähtötasoa 3 kuukaudessa. Anti-CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuudet esiintyivät ensimmäisten 7–14 vuorokauden kuluessa Yescarta-infuusion jälkeen. Iällä (vaihteluväli: 21–80 vuotta) ja sukupuolella ei ollut merkittävää vaikutusta Yescarta-valmisteen AUC-arvoihin ja huippupitoisuuksiin.

ZUMA-1-tutkimuksen potilailla anti-CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani veressä oli 38,3 solua/ μ l (vaihteluväli: 0,8 – 1 513,7 solua/ μ l). Yhden (1) kuukauden kuluttua pitoisuuden mediaani oli laskenut tasolle 2,1 solua/ μ l (vaihteluväli: 0–167,4 solua/ μ l) ja kolmen (3) kuukauden kuluttua tasolle 0,4 solua/ μ l (vaihteluväli: 0–28,4 solua/ μ l) Yescarta-infuusion jälkeen. ZUMA-7-tutkimuksen potilailla anti-CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani veressä oli 25,84 solua/ μ l (vaihteluväli: 0,04 – 1 173,25 solua/ μ l), ja solujen määrä pieneni arvioitavissa olevilla potilailla lähes lähtötasolle 3 kuukaudessa (0,35 solua/ μ l; vaihteluväli: 0,00–28,44 solua/ μ l), mutta soluja oli edelleen havaittavissa 12 potilaalla 30:stä arvioitavissa olevasta potilaasta 24 kuukautta hoidon jälkeen.

ZUMA-5-tutkimuksen potilailla, joilla oli follikulaarinen lymfooma, anti-CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani veressä oli 37,6 solua/ μ l (vaihteluväli: 0,5 – 1 415,4 solua/ μ l). Mediaaniaika anti-CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuteen veressä oli 8 vuorokautta infuusion jälkeen (vaihteluväli: 8–371 vuorokautta). Anti-CD19-CAR-T-solujen pitoisuudet laskivat kuukauteen 3 mennessä lähelle taustapitoisuuksia siten, että mediaani oli 0,3 solua/ μ l (vaihteluväli: 0–15,8 solua/ μ l).

ZUMA-1-tutkimuksen potilailla anti-CD19-CAR-T-solujen lukumäärä veressä korreloi objektiiviseen hoitovasteeseen (täydellinen tai osittainen vaste). Anti-CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani oli vasteen saaneilla (N = 71) 216 % suurempi verrattuna vastaavaan pitoisuuden mediaaniin potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (N = 25) (43,6 solua/ μ l vs. 20,2 solua/ μ l). AUC_{0–28}-arvon mediaani oli vasteen saaneilla potilailla (N = 71) 253 % vastaavasta tasosta potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (N = 25) (562 vrk $\times$ solua/ μ l vs. 222 vrk $\times$ solua/ μ l).

ZUMA-7-tutkimuksen potilailla anti-CD19-CAR-T-solujen lukumäärä veressä korreloi objektiiviseen hoitovasteeseen (täydellinen tai osittainen vaste). Anti-CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani oli vasteen saaneilla (n = 142) noin 275 % suurempi verrattuna vastaavaan pitoisuuden mediaaniin potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (n = 20) (28,9 solua/ μ l vs. 10,5 solua/ μ l). AUC_{0–28}-arvon mediaani oli vasteen saaneilla potilailla (n = 142) noin 417 % suurempi verrattuna vastaavaan tasoon potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (n = 20) (292,9 vrk $\times$ solua/ μ l vs. 70,1 vrk $\times$ solua/ μ l).

ZUMA-5-tutkimuksen potilailla, joilla oli follikulaarinen lymfooma, anti-CD19-CAR-T-solujen lukumäärän huippupitoisuuksien mediaani vasteen saaneilla (n = 112) oli 38,0 solua/ μ l ja niillä, jotka eivät saaneet vastetta (n = 5), 31,3 solua/ μ l. AUC_{0–28}-arvon mediaani oli 454,8 solua/ μ l $\cdot$ vrk vasteen saaneilla ja 247,1 solua/ μ l $\cdot$ vrk niillä, jotka eivät saaneet vastetta.

Tutkimuksia Yescarta-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yescarta-valmiste koostuu geneettisesti muunnelluista ihmisen T-soluista, eikä siksi ole olemassa edustavia määrittäyksiä *in vitro* tai malleja *ex vivo* tai *in vivo*, jotka voisivat täsmällisesti kuvata tämän

ihmisperäisen valmisteen toksikologisia piirteitä. Siksi ei ole tehty konventionaalisia lääkekehityksessä käytettäviä toksisuutta koskevia tutkimuksia.

Yescarta-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Yescarta-valmisteella ei ole tehty tutkimuksia, joilla arvioitaisiin sen vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta)
Natriumkloridi
Ihmisen albumiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

1 vuosi

Yescarta-valmiste säilyy sulatuksen päätyttyä enintään 3 tuntia huoneenlämpötilassa (20–25 °C). Yescarta-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa sulatuksen päättymisestä, eikä kokonaisinfuusioaika saa ylittää 30 minuuttia.

6.4 Säilytys

Yescarta-valmistetta on säilytettävä nestetyypen höyryfaasissa (≤ -150 °C), ja valmisteen on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle on käytettävissä elinkykyisiä eläviä autologisia soluja.

Yescarta-valmistetta voidaan yhden kerran säilyttää -80 °C:ssa (± 10 °C) enintään 90 päivän ajan. Jos valmistetta on säilytetty -80 °C:ssa (± 10 °C), se on käytettävä joko kyseisen 90 päivän jakson päättymiseen tai pakkaukseen merkittyyn viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä sen mukaan, kumpi näistä toteutuu ensin. Näiden ajankohtien jälkeen valmistetta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Sulanutta lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Etyleeni-vinyylisetaattikryosäilytyspussi, jossa on sulkimella varustettu lisäysletku ja kaksi käytettävissä olevaa läpäistävää porttia. Pussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

Yksi kryosäilytyspussi on yksittäispakattu kuljetuskoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säteilytys saattaa inaktivoida valmisteen.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Yescarta on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Yescarta-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys (tunniste) vastaa Yescarta-metallikotelon potilastunnisteita.
- Yescarta-infuusiopussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan tunnistus on vahvistettu, poista Yescarta-infuusiopussi metallikotelosta.
- Tarkista, että metallikotelon etiketin potilastiedot vastaavat infuusiopussin etiketin tietoja.
- Tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei infuusiopussi ole rikkoutunut. Jos infuusiopussi ei ole ehjä, noudata ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita (tai ota välittömästi yhteyttä Kiteen).

Sulatus

- Pakkaa infuusiopussi toisen pussin sisään.
- Sulata Yescarta-valmistetta noin 37 °C:ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Sekoita infuusiopussin sisältöä varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka infuusiopussin sisällön varovasta sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Yescarta-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.
- Sulattamisen jälkeen Yescarta-valmiste säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia. Yescarta-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa siitä, kun valmiste on täysin sulanut.

Antaminen

- Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.
- Tosilitsumabin ja ensihoitovälineistön on oltava käytettävissä ennen infusointia ja seurantajakson aikana. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infusointia on oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiiniöireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Yescarta on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.
- Potilaan henkilöllisyyden on vastattava Yescarta-infuusiopussissa olevia potilastunnisteita.
- Yescarta-valmisteen antamiseen suositellaan keskuslaskimoyhteyttä.
- Infuusioletku on täytettävä steriilillä natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %, 0,154 mmol natriumia millilitrassa) ennen infuusiota.
- Yescarta-infuusiopussin koko sisältö on annettava infusiona 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.
- Sekoittele infuusiopussia varovasti Yescarta-infusion aikana solujen paakkuuntumisen estämiseksi.
- Kun infuusiopussin koko sisältö on infusoitu, infuusiopussi ja letku on huuhdeltava samalla infusioopeudella 10–30 ml:lla natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) (jälkihuuhdeltu), jotta varmistetaan, että potilas on saanut Yescarta-pussin koko sisällön.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Yescarta-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Yescarta-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/18/1299/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Keskeiset osat:

Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus

Myyntiluvan haltija varmistaa, että Yescarta-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitokeskuksilla on sovitun valvotun jakeluohjelman mukainen pätevyys:

- varmistamalla, että ennen Yescarta-valmisteen infusointia paikan päällä on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia potilasta kohti. Hoitokeskuksella on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- varmistamalla, että potilaan hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.
- varmistamalla osana hoitokeskuksen asianmukaisuuteen liittyvää koulutusta, että terveydenhuollon ammattilaiset ovat tietoisia siitä, että myyntiluvan haltijaan on otettava yhteyttä kasvainnäytteiden keräämistä ja testausta koskevien suositusten pyytämiseksi, jos potilaalle ilmaantuu T-soluperäinen sekundaarinen syöpä.

Koulutusohjelma – Ennen Yescarta-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusohjelma

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Yescarta-valmistetta on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän, jakelevan ja antavan Yescarta-valmistetta, toimitetaan ohjeasiakirja

- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten tunnistamisen helpottamiseksi
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten hoitamiseksi sovellettavien paikallisten hoitolaitoksessa noudatettavien ja/tai kansallisten tai eurooppalaisten/kansainvälisten hoitosuositusten mukaan
- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riittävän seurannan varmistamiseksi
- kaikkien oleellisten tietojen potilaille antamisen helpottamiseksi
- sen varmistamiseksi, että haittavaikutuksista ilmoitetaan riittävällä ja asianmukaisella tavalla
- sen varmistamiseksi ennen potilaan hoitoa, että ainakin yksi annos tosilitsumabia on käytettävissä hoitokeskuksessa jokaiselle potilaalle. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinioireyhtymän hoitoon
- T-soluperäisen sekundaarisen syövän riskistä tiedottamiseksi.

Potilaille tarkoitettu koulutusohjelma

Ohjelman tarkoituksena on kertoa ja selittää potilaille

- sytokiinioireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskit, jotka liittyvät Yescarta-valmisteen käyttöön
- tarpeesta ilmoittaa välittömästi oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarpeesta pysyä sen paikan läheisyydessä, jossa Yescarta-valmistetta annettiin, vähintään 4 viikon ajan Yescarta-infuusion jälkeen
- tarpeesta pitää potilaan varoituskortti aina mukana.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Turvallisuusprofiilin, myös pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin, arvioimiseksi potilailla, joilla on B-lymfosyyttien syöpiä ja joita hoidetaan aksikabtageenisiloleuseelilla myyntiluvan myöntämisen jälkeen, myyntiluvan hakijan on toteutettava ja lähetettävä arvioitavaksi rekisteriin perustuva tutkimus.	•Katsaukset: vuosittaiset turvallisuuskatsaukset •Tutkimustulosten loppuraportti: kesäkuu 2039

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (METALLIKOTELO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio
aksikabtageenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset T-solut, jotka on transduoitu kimeeristä anti-CD19-CD28/CD3-zeeta-antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla retrovirusvektorilla, tavoiteannos 2×10^6 anti-CD19-CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/kg.
Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta), ihmisen albumiini, natriumkloridi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Yksi infuusiopussi.

Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa säteilyttää.

Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

SEIS. Varmista potilaan tunniste ennen infuusiota.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyypin höyryfaasissa $\leq -150\text{ °C}$:ssa tai pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä jättemateriaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1299/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
Potilaan Kite-tunniste:
Potilaan muut tunnistetiedot:
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:
SEC:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio
aksikabtageenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
Potilaan Kite-tunniste:
Potilaan muut tunnistetiedot:
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi infuusiopussi.
Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.
Varmista potilaan tunniste.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Yescarta 0,4 – 2×10^8 solua infuusioneste, dispersio
aksikabtagenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Lääkäri antaa sinulle potilaan varoituskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä potilaan varoituskortti aina, kun tapaavat lääkärin tai sairaanhoitajan tai menet sairaalaan.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Yescarta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta
3. Miten Yescarta-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Yescarta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Yescarta on ja mihin sitä käytetään

Yescarta on geeniterapialääke, jota käytetään hoitona aikuisille, joilla on aggressiivinen imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, kuten diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL), primaarinen välikarsinan suurisoluinen B-solulymfooma (PMBCL) tai follikulaarinen lymfooma (FL), joka vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin ja muihin elimistön elimiin. Kudoksiin kertyy liikaa näitä poikkeavia valkosoluja, mikä aiheuttaa sinulla mahdollisesti ilmenevät oireet.

Tämä lääke on valmistettu yksilöllisesti sinua varten yhdeksi annokseksi omia muunneltuja valkosolujasi.

Miten Yescarta vaikuttaa

Verestäsi kerätään valkosoluja ja niitä muunnellaan geneettisesti niin, että ne voivat ottaa kohteekseen kehossasi olevat syöpäsolut. Kun Yescarta annetaan infuusiona verenkiertoosi, muunnellut valkosolut alkavat tappaa syöpäsoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Yescarta-valmistetta

- jos olet allerginen aksikabtagenisiloleuseelille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulle ei voi antaa lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa, jolla vähennetään veren valkosolujen määrää (ks. myös kohta 3, Miten Yescarta-valmistetta annetaan).

Varoitukset ja varotoimet

Yescarta on valmistettu omista veren valkosoluistasi ja se on annettava vain sinulle (*autologinen käyttö*).

Yescarta-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä uudentyyppisiä syöpiä. Yescarta-hoidon ja muilla samankaltaisilla lääkkeillä annetun hoidon yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa potilaille on kehittynyt syöpä, joka saa alkunsa verisoluista. Ota yhteyttä lääkäriin, jos havaitset imusolmukkeiden turvotusta tai ihomuutoksia, kuten uusia ihottumia tai kyhmyjä.

Ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta, sinun on kerrottava lääkärille, jos

- sinulla on hermostoon liittyviä ongelmia (kuten kouristuskohtauksia, aivohalvaus tai muistinmenetys).
- sinulla on munuaisongelmia.
- sinulla on vähäinen määrä veren soluja.
- sinulle on tehty kantasolusiirto viimeisten 4 kuukauden aikana.
- sinulla on keuhkoihin, sydämeen tai verenpaineeseen (matala tai korkea) liittyviä ongelmia.
- sinulla on merkkejä käänteishyljintäsairaudesta. Se ilmenee, kun siirretyt solut hyökkäävät kehoasi vastaan, aiheuttaen oireita kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita.
- huomaat merkkejä syöpäsi pahenemisesta. Jos sinulla on lymfooma, siihen voi kuulua kuumetta, heikkouden tunnetta, yöhikoilua ja äkillistä painon laskua.
- sinulla on infektio. Infektio hoidetaan ennen Yescarta-infuusiota.
- sinulla on ollut hepatiitti B-, hepatiitti C- tai ihmisen immuunikatovirus (HIV)-infektio.

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta. Lääkärin saattaa olla tarpeen seurata terveydentilaasi erityisen tarkoin Yescarta-hoidon aikana.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta, lääkäri

- tutkii keuhkosi, sydämesi, munuaisesi ja verenpaineesi.
- etsii infektion tai tulehduksen merkkejä ja päättää, tarvitsetko hoitoa ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta.
- tarkistaa, onko syöpäsi pahenemassa.
- etsii merkkejä käänteishyljintäsairaudesta, joka voi ilmetä elinsiirron jälkeen. Se ilmenee, kun siirretyt solut hyökkäävät kehoasi vastaan, aiheuttaen oireita kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita.
- tarkistaa veresi virtsahapon varalta sekä sen osalta, kuinka monta syöpäsolua veressäsi on. Tämä osoittaa, onko *tuumorilyysioireyhtymä*ksi kutsuttavan tilan kehittyminen todennäköistä sinulla. Sinulle voidaan antaa lääkkeitä tämän tilan estämiseksi.
- tekee tarkastuksen hepatiitti B-, hepatiitti C- ja HIV-infektion varalta.
- tarkistaa, oletko saanut rokotuksen edeltävien 6 viikon aikana tai suunnitteletko saavasi rokotuksen muutaman seuraavan kuukauden sisällä.
- tarkistaa, oletko saanut aiemmin hoitoa, joka kiinnittyy CD19-nimiseen proteiiniin.

Joissakin tapauksissa ei välttämättä voida antaa suunniteltua Yescarta-hoitoa.

Jos Yescarta-infuusio viivästyy yli 2 viikolla sen jälkeen, kun olet saanut lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa, saatat tarvita lisää kemoterapiaa (ks. myös kohta 3, Miten Yescarta-valmistetta annetaan).

Yescarta-valmisteen annon jälkeen

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, ilmoita välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle tai hakeudu heti päivystykselliseen hoitoon:

- vilunväristykset, hyvin voimakas väsymys, heikotus, heitehuimaus, päänsärky, yskä, hengenahdistus tai sydämen nopea syke, sillä nämä saattavat olla oireita tilasta, jota kutsutaan *sytokiiniioireyhtymäksi*. Mittaa lämpötilasi kahdesti päivässä 3–4 viikon ajan Yescarta-hoidon jälkeen. Jos lämpötilasi on korkea, käy välittömästi lääkärin vastaanotolla.
- kouristuskohtaus, vapina tai puhevaikeudet tai epäselvä puhe, tajunnan menetys tai alentunut tajunnantaso, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen, tasapainon tai koordinaation menetys
- kuume (esim. ruumiinlämpö yli 38 °C), joka saattaa olla infektion oire
- hyvin voimakas väsymys, heikotus ja hengenahdistus, jotka saattavat olla oireita punasolujen puutoksesta
- alttius verenvuodolle tai mustelmille, mikä saattaa olla oire verihituleiksi kutsuttujen solujen pienestä määrästä
- näön sumeneminen, näön menetys tai kahtena näkeminen, puhevaikeudet, käsivarsien tai jalkojen heikkous tai kömpelyys, muutokset kävelytavassa tai tasapaino-ongelmat, persoonallisuuden muutokset, ajattelussa, muistissa tai ajan- ja paikantajussa tapahtuvat muutokset, jotka aiheuttavat sekavuutta. Nämä kaikki voivat olla oireita vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivosairaudesta, jonka nimi on progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Nämä oireet voivat alkaa useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen, ja ne kehittyvät yleensä hitaasti ja vähitellen viikkojen tai kuukausien kuluessa. On tärkeää, että myös läheisesi tai sinua hoitavat henkilöt ovat tietoisia näistä oireista, koska he saattavat havaita oireita, joita et itse huomaa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Lääkäri tarkistaa säännöllisesti verisolujesi määrät, koska useat eri verisolut ja muut veren ainesosat voivat vähentyä.

Sinua saatetaan pyytää osallistumaan rekisteriin vähintään 15 vuodeksi, jotta Yescarta-valmisteen vaikutuksista voidaan saada lisätietoja pitkällä aikavälillä.

Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Lapset ja nuoret

Yescarta-valmistetta ei saa käyttää lapsille eikä alle 18 vuoden ikäisille nuorille, koska Yescarta-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Yescarta

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Ennen kuin sinulle annetaan Yescarta-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat mitä tahansa immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, sillä nämä lääkkeet voivat muuttaa Yescarta-valmisteen vaikutusta.

Erityisesti sinulle ei pidä antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviksi rokotteiksi

- edeltävien 6 viikon aikana ennen kuin sinulle annetaan lyhyt kemoterapiajakso (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia) kehosi valmistelemiseksi Yescarta-soluja varten.
- Yescarta-hoidon aikana.
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä johtuu siitä, että Yescarta-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei tunneta. Se voi vahingoittaa syntymätöntä tai imetettävää lastasi.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Yescarta-hoidon jälkeen, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Yescarta voidaan antaa vain, mikäli tulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut Yescarta-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joitakin ihmisiä saattaa väsyttää tai huimata tai heillä saattaa ilmetä vapinaa Yescarta-valmisteen saamisen jälkeen. Älä siis aja äläkä käytä raskaita koneita, kunnes on kulunut vähintään 8 viikkoa infuusiosta tai kunnes lääkäri kertoo sinulle, että olet toipunut täysin.

Yescarta sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja gentamisiinijäämiä

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg natriumia (ruokasuolan/pöytäsuolan pääainesosa) per infuusiopussi. Tämä vastaa 15 %:a aikuisille suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaannista.

Tämä lääkevalmiste sisältää DMSO:ta ja gentamisiinijäämiä, jotka voivat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

3. Miten Yescarta-valmistetta annetaan

Terveystieteiden ammattilainen antaa sinulle aina Yescarta-valmisteen. Se annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon (laskimonsisäisesti).

- Koska Yescarta valmistetaan omista veren valkosoluistasi, sinulta kerätään soluja lääkkeen valmistamiseksi. Lääkäri ottaa jonkin verran verta laskimoosi asetetulla katetrilla (toimenpide, jota kutsutaan leukaferesiksi). Jotkin valkosolut erotetaan verestäsi ja loput verestäsi palautetaan laskimoosi. Tämä voi kestää 3–6 tuntia ja voi olla tarpeen toistaa.
- Valkosolut lähetetään eteenpäin Yescarta-valmisteen valmistamiseksi. Yescarta-hoitosi saaminen kestää yleensä noin 3–4 viikkoa, mutta aika voi vaihdella.

Ennen Yescarta-hoitoa annettavat muut lääkkeet

Yescarta-valmisteen antoa edeltävien 30–60 minuutin aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä infuusioreaktioiden ja kuumeen estämiseksi. Näitä muita lääkkeitä voivat olla:

- Parasetamoli
- Antihistamiini kuten difenhydramiini

Ennen Yescarta-valmisteen antamista sinulle annetaan muita lääkkeitä, kuten lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa, jonka avulla Yescarta-valmisteen sisältämät muunnellut valkosolusi voivat monistua elimistössäsi, kun lääke annetaan sinulle.

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa huolellisesti, että tämä lääke on sinun.

Miten Yescarta annetaan

Yescarta-valmisteen antaa sinulle aina lääkäri pätevässä hoitokeskuksessa.

- Yescarta annetaan kerta-annoksena.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle yhden infuusion Yescarta-valmistetta laskimoon asetetun katetrin kautta (*laskimonsisäinen* infuusio) noin 30 minuutin kuluessa.

- Yescarta on omia valkosolujasi, joita on muunneltu geneettisesti. Siksi valmistetta käsittelevän terveydenhuollon ammattilaisen on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen, sekä noudatettava ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita puhdistessaan tai hävittäessään materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa valmisteen kanssa.

Voit saada Yescarta-infuusion vain hoitoon perehtyneessä hoitokeskuksessa ja kotiutua vasta sitten, kun lääkärin arvion mukaan sinun on turvallista mennä kotiin.

Lääkäri saattaa ottaa verikokeita haittavaikutusten varalta.

Yescarta-valmisteen antamisen jälkeen

- Lääkärisi kanssa käymäsi keskustelun mukaisesti sinun on pysyttävä sairaalan läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan sen jälkeen, kun sinulle on annettu Yescarta-valmistetta. Lääkäri suosittelee, että käyt sairaalassa päivittäin vähintään 7 päivän ajan ja harkitsee, onko sinun jäätävä sairaalaan osastopotilaana infuusion jälkeisten 7 päivän ajaksi. Tämä tapahtuu sitä varten, että lääkäri voi tarkistaa, toimiiko hoitosi ja auttaa sinua, jos sinulla on haittavaikutuksia.

Jos hoitokäynti jää väliin

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai hoitoon perehtyneeseen hoitokeskukseen uuden hoitokäynnin sopimiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yescarta voi aiheuttaa immuunijärjestelmään tai hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Yescarta voi myös suurentaa riskiäsi saada infektio. Nämä haittavaikutukset voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia ja voivat johtaa kuolemaan.

Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista Yescarta-valmisteen antamisen jälkeen, koska saatat tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- kuume, vilunväristykset, matala verenpaine, jonka oireina saattaa esiintyä esimerkiksi heitehuimausta tai pyörrytystä, nopea syke, epäsäännöllinen sydämen syke (rytmihäiriö), veren pieni happipitoisuus, joka voi johtaa hengenahdistukseen tai hengitysvaikeuksiin. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta tilasta, jota kutsutaan sytokiinioireyhtymäksi.
- tajunnan menetys tai alentunut tajunnan taso, sekavuus tai hajanainen ajattelu, muistinmenetys, puhevaikeudet tai epäselvä puhe, puheen ymmärtämisen vaikeus aivotoiminnan häiriön takia (enkefalopatia). Muita merkkejä ovat tahaton vapina (tremor), äkillinen sekavuus, johon liittyy kiihtymystä, ajan ja paikan tajun hämärtymistä, hallusinaatioita tai ärtyneisyyttä (delirium), jaksamattomuus tai voimattomuus, lihasheikkous, liikkumisen vaikeus (motorinen häiriö).
- lämmön tunne, kuume, vilunväristykset tai lihasvärinä, jotka voivat olla merkkejä infektiosta (mukaan lukien bakteeri- tai virusinfektiot). Infektiot voivat johtua poikkeavan pienestä valkosolujen määrästä tai infektioiden torjuntaan osallistuvien vasta-aineiden eli immunoglobuliinien vähäisestä määrästä veressä.

Muita vakavia haittavaikutuksia, jotka edellyttävät välitöntä lääkärin hoitoa, ovat:

Yleiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- kohtaukset (kouristuskohtaukset, mukaan lukien mahdollisesti pitkittyvät ja hengenvaaralliset kouristuskohtaukset)
- äkillinen odottamaton sydämenpysähdys tai sydämen vajaatoiminta
- verisuonitukokset: oireita voivat olla kipu rinnassa tai yläselässä, hengitysvaikeudet, veriyskä tai kouristava kipu, yhden alaraajan turvotus, lämmin ja tummentunut iho kipeän alueen

- ympärillä
- kyvyttömyys hengittää itse (hengitysvajaus)
- munuaisten vajaatoiminta, jonka seurauksena elimistöön kertyy nestettä
- nesteen kertyminen keuhkoihin (keuhkoedeema), joka voi johtaa hengitysvaikeuksiin.

Melko harvinaiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- vaikea koko elimistöön vaikuttava tulehdustila, jonka oireina voivat olla mm. kuume, ihottuma ja maksan, pernan tai imusolmukkeiden suureneminen
- vähintään kahden elimen (esim. maksan, keuhkojen ja munuaisten) toimintahäiriö, joka vaatii lääkärin hoitoa ja/tai toimenpiteitä elinten normaalin toiminnan palauttamiseksi.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yescarta-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia muita haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- veren punasolujen (hapetta kuljettavien solujen) pienentynyt määrä, joka saattaa aiheuttaa hyvin voimakasta väsymystä ja jaksamattomuutta
- veren hyytymistä edesauttavien solujen pienentynyt määrä (verihyytymishäiriö eli trombosytopenia): oireina voi olla liiallista tai pitkittynyttä verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta
- pienet natrium- tai fosfaattiarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- suuret virtsahappoarvot tai verensokeriarvot (glukoosiarvot), jotka näkyvät verikokeissa
- heikentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet
- päänsärky
- heitehuimaus
- nopea syke
- epäsäännöllinen sydämen syke (rytmihäiriö)
- matala verenpaine
- korkea verenpaine
- yskä
- pahoinvointi, ummetus, ripuli, mahakipu tai oksentelu
- suurentuneet maksaentsyymiarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- ihottuma tai iho-ongelmat
- lihas- ja nivelkipu, selkäkipu
- nesteen kertyminen kudoksiin (edeema), mikä voi johtaa turvotukseen, painon nousuun ja virtsanerityksen vähenemiseen
- hyvin voimakas väsymys.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- sieni-infektio
- veren hyytymiskyvyn muutos (koagulopatia): oireina voi olla liiallista tai pitkittynyttä verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta
- yliherkkyys: oireita voivat olla esimerkiksi ihottuma, nokkosrokko, kutina, turvotus ja anafylaksia
- pienet albumiini-, kalium- tai kalsiumarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- nestehukka
- painon lasku
- ahdistuneisuus
- mielialahäiriöt
- kehon liikkeiden hallitsemattomuus
- toispuoleinen heikkous tai halvaus, mikä vaikeuttaa suoriutumista jokapäiväisistä toimista, kuten syömisestä ja pukeutumisesta
- kasvolihasten liikkeiden katoaminen
- kipu käsissä tai jalkaterissä
- lihaskouristus
- näkökyvyn muutos, joka aiheuttaa näkövaikeuksia

- veren pieni happipitoisuus
- nesteen kertyminen keuhkopussiin (pleuraeffuusio)
- hengenahdistus, hengitysvaikeus
- nenätulehdus
- suun kuivuminen, nielemisvaikeudet
- suuret bilirubiiniarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- infuusioon liittyvät reaktiot: oireita voivat olla esimerkiksi huimaus tai pyörtyminen, ihon punehtuminen, ihottuma, kutina, kuume, hengenahdistus tai oksentelu, vatsakipu ja ripuli
- kipu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- neliraajahalvaus
- selkäytimen turvotus, joka saattaa aiheuttaa raajojen ja vartalon osittaisen tai täydellisen halvauksen
- vaikeus ymmärtää numeroita
- jalkojen tai käsivarsien heikkous
- lihaskudoksen vaurio, jonka seurauksena lihassyiden sisältöä pääsee vereen
- uudentyyppinen syöpä, joka saa alkunsa T-soluiksi kutsutuista valkosoluista (T-soluperäinen sekundaarinen syöpä).

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista. Älä yritä hoitaa oireita itse muilla lääkkeillä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä (Liite V) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Yescarta-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa $\leq -150\text{ °C}$:ssa, kunnes valmiste sulatetaan käyttöä varten.

Yescarta-valmistetta voidaan yhden kerran säilyttää -80 °C :ssa ($\pm 10\text{ °C}$) enintään 90 päivän ajan. Jos valmistetta on säilytetty -80 °C :ssa ($\pm 10\text{ °C}$), se on käytettävä joko kyseisen 90 päivän jakson päättymiseen tai viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä sen mukaan, kumpi näistä toteutuu ensin. Näiden ajankohtien jälkeen valmiste on hävitettävä.

Ei saa pakastaa uudelleen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Yescarta sisältää

- Vaikuttava aine on aksikabtageenisiloleuseeli. Jokainen potilaskohtainen kertainfuusiopussi sisältää noin 68 ml anti-CD19-CAR-T-soluja dispersiona, tavoiteannoksena 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivista elinkykyistä T-solua/kg.

- Muut aineet (apuaaineet) ovat Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta), natriumkloridi, ihmisen albumiini. Ks. kohta 2 ”Yescarta sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja gentamisiinijäämiä”.

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmisen verisoluja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yescarta on kirkas tai läpinäkymätön, valkoinen tai punainen dispersio infuusiota varten. Se toimitetaan infuusiopussissa, joka on yksittäispakkauksena metallikotelossa. Kertainfuusiopussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On tärkeää, että luet kaikki tämän toimenpiteen tiedot ennen Yescarta-valmisteen antamista.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Yescarta on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Yescarta-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Yescarta-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Valmistelu ennen antamista

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys (tunniste) vastaa Yescarta-metallikotelon potilastunnisteita.
- Yescarta-infuusiopussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan tunniste on vahvistettu, poista Yescarta-infuusiopussi metallikotelosta.
- Tarkista, että metallikotelon etiketin potilastiedot vastaavat infuusiopussin etiketin tietoja.
- Tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei infuusiopussi ole rikkoutunut. Jos infuusiopussi ei ole ehjä, noudata ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita (tai ota välittömästi yhteyttä Kiteen).

Sulatus

- Pakkaa infuusiopussi toisen pussin sisään.
- Sulata Yescarta-valmistetta noin 37 °C:ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Sekoita infuusiopussin sisältöä varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka infuusiopussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. Yescarta-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.
- Sulattamisen jälkeen Yescarta-valmiste säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia. Yescarta-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa siitä, kun valmiste on täysin sulanut.

Antaminen

- Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.
- Lääke on annettava pätevässä hoitokeskuksessa. Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta hematologisten syöpien hoidosta ja joka on saanut koulutuksen Yescarta-valmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.
- Varmista, että ennen infusointia ja toipumisjakson aikana on käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia potilasta kohti ja ensihoitovälineistö. Sairaalalla on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannos 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, varmista, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinioreyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Potilaan henkilöllisyyden on vastattava infuusiopussin potilastunnisteita.
- Yescarta on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.

- Yescarta on annettava laskimoinfuusiona käyttäen lateksitonta laskimoinfuusioletkua ilman valkosoluja poistavaa suodatinta 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.
- Sekoittele infuusiopussia varovasti Yescarta-infuusion aikana solujen paakkuuntumisen estämiseksi. Infuusiopussin koko sisältö on käytettävä infuusioon.
- Infusioletkun täyttämiseen ennen infuusiota ja huuhteluun infuusion jälkeen on käytettävä steriiliä natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %, 0,154 mmol natriumia/ml). Kun koko Yescarta-annos on infusoitu, infuusiopussi on huuhdeltava 10–30 ml:lla natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) (jälkihuhtelu). Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiona mahdollisimman paljon soluja.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita, joihin voivat kuulua mm. kontaminoituneen ihon peseminen ja kontaminoituneiden vaatteiden riisuminen. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Yescarta-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Yescarta-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäistä jättemateriaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.