

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ frumur innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) er lyf sem byggist á samgena erfðabreyttum frumum, sem inniheldur T frumur sem eru veiruleiddar *ex vivo* með retróveirufurju og kóðar fyrir and-CD19 blendingsmótefnaviðtaka (CAR) sem felur í sér and-CD19 brot úr músum (ScFv) sem er tengt CD28 hjálparhneppum (co-stimulatory domain) og CD3-zeta táknhneppum (signalling domain).

2.2 Innihaldslýsing

Hver innrennslispoki af Yescarta sem tilheyrir tilteknum sjúklingi inniheldur axicabtagene ciloleucel í lotuháðum styrkleika af samgena T frumum sem hafa verið erfðabreyttar til að tjá and-CD19 blendingsmótefnaviðtaka (CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur). Lyfinu er pakkað í einn innrennslispoka sem inniheldur frumuördreifðu til innrennslis með markskammtinum 2 × 10⁶ and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur fyrir hvert kg líkamsþunga (á bilinu: 1 × 10⁶ – 2 × 10⁶ frumur/kg), sem nemur að hámarki 2 × 10⁸ and-CD19 CAR-jákvæðum lífvænlegum T frumum dreifðum í verndandi frystilausn (cryopreservative solution).

Hver innrennslispoki inniheldur u.þ.b. 68 ml af innrennslislyfi, ördreifðu.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver innrennslispoki af Yescarta inniheldur 300 mg af natríum og 3,4 ml af dímetýl súlfoxíði (DMSO). Yescarta getur innihaldið gentamícínleifar.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Tær eða ógegnsæ, hvít/rauðleit ördreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Yescarta er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli (DLBCL) og B-eitilfrumukrabbamein á háu stigi (HGBL) þegar bakslag hefur komið fram innan 12 mánaða frá lokum fyrstavalis krabbameinslyfja-ónæmisméðferðar eða það svarar ekki meðferð.

Yescarta er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með DLBCL sem svarar ekki meðferð eða þegar bakslag hefur komið fram (r/r) og frumkomið B-stórfrumueitilæxli í miðmæti (PMBCL), eftir tvær eða fleiri umferðir af altækri meðferð.

Yescarta er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með hnútótt eitilæxli (follicular lymphoma, FL) sem svarar ekki meðferð eða bakslag hefur komið fram eftir þrjár eða fleiri umferðir af altækri meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Yescarta þarf að gefa á fullgildri meðferðarstofnun af lækni með reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og þjálfun í gjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá meðferð með lyfinu.

Ef fram kemur cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome, CRS) þarf að minnsta kosti einn skammtur af tocilizumabi og neyðarþúnaður að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið. Fullgild meðferðarstofnun verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verða önnur úrræði en notkun tocilizumabs að vera tiltæk til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni fyrir innrennsli.

Skammtar

Yescarta er ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Meðferð samanstendur af stökum skammti með innrennsli sem inniheldur ördreiflu með CAR-jákvæðum lífvænlegum T frumum í einum innrennislispoka. Marksskammtur er 2×10^6 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur á hvert kg líkamsþyngdar (á bilinu $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ frumur/kg) að hámarki 2×10^8 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur fyrir sjúklinga 100 kg og þyngri.

Staðfesta þarf að Yescarta sé til áður en eyðing eitilfrumna er hafin.

Formeðferð (eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð)

- Gefa verður krabbameinslyfjameðferð til eyðingar á eitilfrumum sem inniheldur sýklófosfamíð 500 mg/m^2 í bláæð og flúdarabín 30 mg/m^2 í bláæð áður en innrennsli með Yescarta er gefið. Ráðlagðir dagar eru 5, 4 og 3 dögum áður en innrennsli er gefið með Yescarta.

Forlyfjagjöf

- Ráðlagt er að gefa forlyfjagjöf með parasetamól 500-1.000 mg til inntöku og dífenhýdramín 12,5 til 25 mg í bláæð eða til inntöku, eða jafngildu lyfi u.þ.b. 1 klst. áður en innrennslið með Yescarta er gefið til að draga úr mögulegum innrennslistengdum viðbrögðum.
- Ekki er mælt með fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera (sjá kafla 4.5).

Eftirlit

- Hafa verður eftirlit daglega með sjúklingum fyrstu 7 dagana eftir innrennslið með tilliti til teikna og einkenna um hugsanlegt cýtókínlosunarheilkenni, aukaverkana í taugakerfi og annarra eiturvekana. Læknar geta íhugað innlögn á sjúkrahús fyrstu 7 dagana eða við fyrstu teikn og einkenni um cýtókínlosunarheilkenni og/eða aukaverkanir í taugakerfi.
- Að loknum fyrstu 7 dögnum eftir innrennslið mun læknirinn ákveða hvernig eftirliti með sjúklingi skuli hagað.
- Sjúklingar verða að halda sig nærri fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir að innrennslið er gefið.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV), lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV)

Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með virka HIV, HBV eða HCV sýkingu.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Yescarta hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Yescarta skal gefið með innrennsli í bláæð.

Yescarta má ekki geisla. Ekki má nota hvítfrumueyðandi síu.

Fyrir gjöf verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari upplýsingum fyrir tiltekinn sjúkling á innrennslispoka og hylki Yescarta.

Lyfjagjöf

- Ekki má nota hvítfrumueyðandi síu.
- Tocilizumab og neyðarbúnaður verða að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið og meðan á eftirlitstímabilinu stendur. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verða önnur úrræði en notkun tocilizumabs að vera tiltæk til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni fyrir innrennsli.
- Yescarta er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Nauðsynlegt er að sannreyna að auðkenni sjúklingsins samræmist auðkennum sjúklingsins á Yescarta innrennslispokanum.
- Þegar slanga hefur verið skoluð (primed) verður að gefa allt innihald Yescarta innrennslispokans með innrennsli innan 30 mínútna, annaðhvort með sjálfrennsli (gravity) eða skammtadælu (peristaltic pump).

Sjá nánari leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, lyfjagjöf, ráðstafanir við útsetningu fyrir slysi og förgun Yescarta.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða fyrir gentamícíni (mögulegar leifar í snefilmagni).

Íhuga skal frábendingar fyrir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Viðeigandi kröfur um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem eru að stofni til úr frumum verða að vera í gildi. Til þess að tryggja rekjanleika verður heiti lyfsins, lotunúmer og nafn meðhöndlaða sjúklingsins að vera geymt í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Samgena notkun

Yescarta er eingöngu ætlað til samgena notkunar og má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Áður en innrennsli hefst verður að staðfesta auðkenni sjúklings á Yescarta innrennslispokanum og hylkinu. Yescarta má ekki gefa ef upplýsingarnar á sérmerkingum sjúklings á innrennslispokanum og hylkinu eiga ekki við um auðkenni sjúklings.

Almennt

Hafa verður í huga varnaðarorð og varúðarreglur við eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Ástæður til að fresta meðferð

Vegna áhættunnar í tengslum við meðferð með Yescarta verður að bíða með innrennslið ef sjúklingur hefur einhvern af eftirtöldum sjúkdómum:

- Ómeðhöndlaðar alvarlegar aukaverkanir (einkum aukaverkanir á lungu, hjarta eða lágþrýsting), þ.m.t. af völdum fyrri krabbameinslyfjameðferða.
- Virka ómeðhöndlaða sýkingu.
- Virka hýsilsótt (graft-versus-host disease, GvHD).

Í sumum tilfellum má seinka meðferð eftir gjöf eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar. Ef innrennslinu er seinkað um meira en 2 vikur eftir að sjúklingurinn hefur fengið eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, verður að hefja á ný gjöf eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 4.2)

Eftirlit eftir innrennsli

Hafa verður eftirlit daglega með sjúklingum fyrstu 7 dagana eftir innrennslið með tilliti til teikna og einkenna um hugsanlegt cýtókínlosunarheilkenni, aukaverkana í taugakerfi og annarra eiturverkana. Læknar geta íhugað innlögn á sjúkrahús fyrstu 7 dagana eða við fyrstu teikn eða einkenni um cýtókínlosunarheilkenni og/eða aukaverkanir í taugakerfi. Að loknum fyrstu 7 dögum eftir innrennsli mun læknirinn ákveða hvernig eftirliti með sjúklingi skal hagað.

Sjúklingar verða að halda sig nærri fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir að innrennslið er gefið og leita tafarlaust læknishjálpar ef einkenni heilkennis boðfnalosunar eða aukaverkana í taugakerfi koma fram. Hafa verður eftirlit með lífsmörkum og líffærastarfsemi eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er.

Smit af völdum smitsjúkdóma

Þótt Yescarta sé prófað fyrir smit- og berfrymingaleysi, er hættu á að smitsjúkdómar berist á milli. Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Yescarta verða því að hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu að lokinni meðferð og veita viðeigandi meðferð eftir þörfum.

Sermispróf

Framkvæma verður skimun fyrir HBV, HCV og HIV áður en frumum er safnað fyrir framleiðslu Yescarta (sjá kafla 4.2).

Gjöf á blóði, líffærum, vefjum og frumum

Sjúklingar sem fá meðferð með Yescarta mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Samhliða sjúkdómur

Sjúklingar með virka sjúkdóma í miðtaugakerfi eða ófullnægjandi nýrna-, lifrar-, lungna- eða hjartastarfsemi eru líklegri til að vera viðkvæmari fyrir afleiðingum þeirra aukaverkana sem lýst er hér að neðan og þurfa sérstakt eftirlit.

Frumkomið eítílfrumukrabbamein í miðtaugakerfi

Engin reynsla er af notkun Yescarta hjá sjúklingum með frumkomið eítílfrumukrabbamein í miðtaugakerfi. Því hefur ekki verið sýnt fram á áhættu/ávinning af Yescarta hjá þessum hópi.

Cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome)

Nánast allir sjúklingar fengu eitthvert stig cýtókínlosunarheilkennis. Alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni, þar með taldar lífshættulegar og banvænar aukaverkanir, komu mjög oft fram við notkun Yescarta og tíminn sem leið þar til einkenna varð vart var 1 til 12 dagar í ZUMA-1 og ZUMA-7 og 1 til 11 dagar í ZUMA-5 (sjá kafla 4.8). Meðferð cýtókínlosunarheilkennis skal vera samkvæmt mati læknisins, byggt á klínísku ástandi sjúklingsins og meðferðaralgrími fyrir cýtókínlosunarheilkenni sem sýnt er í töflu 1. Veitt hefur verið meðferð með hvítfrumuboða 6 (IL-6) viðtakahemli svo sem tocilizumabi við í meðallagi svæsnu eða alvarlegu cýtókínlosunarheilkenni í tengslum við Yescarta.

Greining cýtókínlosunarheilkennis krefst þess að útilokaðar séu aðrar orsakir altækra bólguviðbraða, meðal annars sýking.

Meðferð cýtókínlosunarheilkennis í tengslum við Yescarta

Að minnsta kosti einn skammtur af tocilizumabi, hvítfrumuboða 6 (IL-6) viðtakahemill, fyrir hvern sjúkling verður að vera fáanlegur á staðnum áður en innrennsli með Yescarta hefst. Fullgild meðferðarstofnun verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verður meðferðarstofnunin að hafa aðgang að öðrum viðeigandi úrræðum í stað notkunar tocilizumabs við meðferð á cýtókínlosunarheilkenni.

Reiknirit hafa verið þróuð fyrir meðferðina til þess að bæta tiltekin einkenni cýtókínlosunarheilkennis sem sjúklingar hafa fundið fyrir við notkun Yescarta. Þetta á m.a. við um notkun tocilizumabs eða tocilizumabs og barkstera við í meðallagi alvarlegu, alvarlegu eða lífshættulegu cýtókínlosunarheilkenni eins og kemur fram í töflu 1. Fylgjast verður með sjúklingum sem fá cýtókínlosunarheilkenni af 2. stigi eða hærri (t.d. lágþrýsting, enga svörun við vökvagjöf eða súrefnisskort sem krefst súrefnisgjafar) með samfelldri hjartafjarmælingu (telemetry) og mælingu á súrefnismettun. Íhuga skal hjartaómun hjá sjúklingum með alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni til að meta hjartastarfsemi. Íhuga skal stuðningsmeðferð á gjörgæslu ef um er að ræða alvarlegt eða lífshættulegt cýtókínlosunarheilkenni.

Yescarta má ekki gefa sjúklingum með virkar sýkingar eða bólugsjúkdóm fyrr en slíkt hefur hjaðnað.

Þekkt er að cýtókínlosunarheilkenni tengist vanstarfsemi í ýmsum líffærum (t.d. lifur, nýrum, hjarta og lungum). Auk þess geta undirliggjandi kvillar í líffærum versnað við cýtókínlosunarheilkenni. Meðhöndla verður sjúklinga með læknisfræðilega marktæka truflun á hjartastarfsemi með hefðbundinni bráðameðferð og íhuga verður meðferðir eins og hjartaómskoðun.

Íhuga skal möguleika á eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti/virkjunarheilkenni átfrumna (HLH/MAS, haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) hjá sjúklingum með cýtókínlosunarheilkenni sem er alvarlegt eða svarar ekki meðferð.

Yescarta heldur áfram að fjölga sér og verður viðvarandi eftir gjöf á tocilizumabi og barksterum. Ekki er mælt með notkun TNF-blokka (tumour necrosis factor antagonists) til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni af völdum Yescarta.

Tafla 1: Flokkun á stigum cýtókínlosunarheilkennis og leiðbeiningar um meðhöndlun

Cýtókínlosunarheilkenni Stig ^a	Tocilizumab	Barkstera
Stig 1 Einkenni kalla aðeins á einkennamiðaða meðferð (t.d. hiti, ógleði, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkir, vanlíðan).	Ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. skal meðhöndla eins og stig 2.	N/A

Cýtókínlosunarheilkenni Stig^a	Tocilizumab	Barksterar
<p>Stig 2 Einkenni kalla á og svara í meðallagi miklu inngrípi. Súrefnisþörf innan við 40% FiO₂ eða lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf eða litlum skammti af einu æðapregilyfi, eða eiturverkun á líffæri af stigi 2^b.</p>	<p>Gefa skal tocilizumab^c 8 mg/kg í bláæð í 1 klst. (ekki gefa meira en 800 mg).</p> <p>Endurtaka gjöf tocilizumabs á 8 klst. fresti eftir þörfum ef engin svörun er við vökva í bláæð eða aukinni súrefnisuppbót.</p> <p>Takmarka við að hámarki 3 skammta á 24 klst. tímabili. Að hámarki 4 skammtar alls ef enginn klínískur bati kemur fram hvað varðar teikn og einkenni cýtókínlosunarheilkennis, eða ef engin svörun er við öðrum eða síðari skömmtum af tocilizumabi skal íhuga aðra meðferðarkosti við cýtókínlosunarheilkenni.</p>	<p>Meðhöndla eins og stig 3 ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. eftir að notkun tocilizumabs er hafin.</p>
<p>Stig 3 Einkenni kalla á og svara verulega miklu inngrípi. Súrefnisþörf meiri en eða jöfn 40% FiO₂ eða lágþrýstingur sem kallar á stóran skammt af æðapregilyfi eða nokkur mismunandi, eða eiturverkun á líffæri af stigi 3 eða transamínasakvilli af stigi 4.</p>	<p>Eins og stig 2</p>	<p>Gefa skal metýlprednisólón 1 mg/kg í bláæð tvisvar á dag eða samsvarandi skammt af dexametasóni (t.d. 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti).</p> <p>Halda áfram notkun barkstera þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman.</p> <p>Ef ástandið batnar ekki skal meðhöndla eins og stig 4 (að neðan).</p>
<p>Stig 4 Lífshættuleg einkenni. Þörf á öndunarvél eða samfelldri bláæðar-bláæðar blóðskilun eða eiturverkun á líffæri af stigi 4 (önnur en transamínasakvilli).</p>	<p>Eins og stig 2</p>	<p>Gefa skal metýlprednisólón 1.000 mg í bláæð á dag í 3 daga; meðhöndla eins og að ofan ef ástandið batnar.</p> <p>Íhuga að nota önnur ónæmisbælandi lyf ef ekki verður vart við bata eða ef ástandið versnar.</p>

N/A = ekki fyrir hendi/á ekki við

(a) Lee et al 2014

(b) Sjá töflu 2 hvað varðar meðhöndlun aukaverkana í taugakerfi

(c) Sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tocilizumab

Aukaverkanir í taugakerfi

Alvarlegar aukaverkanir í taugakerfi, sem kallast heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), komu mjög oft fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Yescarta og voru stundum lífshættulegar eða banvænar. Miðgildi tíma þar til einkenni komu fram var 6 dagar (á bilinu: 1 til 133 dagar) í ZUMA-1 og ZUMA-7 og 7 dagar (á bilinu: 1 til 177 dagar) í ZUMA-5 eftir Yescarta innrennsli (sjá kafla 4.8). Áhætta er hugsanlega aukin hjá sjúklingum með sögu um raskanir í miðtaugakerfi, á borð við flog eða blóðþurrð í heila. Tilkynnt hefur verið um alvarleg og banvæn tilvik heilabjúgs hjá sjúklingum sem fengu Yescarta.

Fylgjast verður með sjúklingum sem fá eiturverkanir/ICANS á taugakerfi af stigi 2 eða hærra með samfelldri hjartafjarmælingu (telemetry) og mælingu á súrefnismettun. Stuðningsmeðferð á gjörgæslu er nauðsynleg ef um er að ræða alvarlegar eða lífshættulegar eiturverkanir á taugakerfi/ICANS. Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu, samkvæmt klínískri ábendingu ef um er að ræða aukaverkanir af stigi 2 eða hærra. Reiknirit hafa verið þróuð fyrir meðferðina til þess að bæta tiltekin

einkenni aukaverkana í taugakerfi sem sjúklingar hafa fundið fyrir við notkun Yescarta. Þetta á m.a. við um notkun tocilizumabs (ef um er að ræða cýtókínlosunarheilkenni samtímis) og/eða barkstera við í meðallagi alvarlegum, alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum í taugakerfi eins og kemur fram í töflu 2.

Tafla 2: Flokkun á stigum aukaverkana á taugakerfi/ICANS og leiðbeiningar um meðhöndlun

Mat á flokkun stiga	Samtímis cýtókínlosunarheilkenni	Ekki samtímis frumuboðalosunarheilkenni
Stig 2	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni af stigi 2. Ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. eftir að notkun tocilizumabs er hafin skal gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti, ef aðrir barkstera eru ekki þegar teknir. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða eða lægra og minnka síðan smám saman.	Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	
Stig 3	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni af stigi 2. Að auki skal gefa dexametasón 10 mg í bláæð með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og endurtaka skammtinn á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman.	Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	
Stig 4	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni af stigi 2. Gefa skal 1.000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og halda svo áfram að gefa 1.000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag í 2 daga í viðbót; meðhöndla eins og að ofan ef ástandið batnar. Ef ástandið batnar ekki skal íhuga að gefa 1.000 mg af metýlprednisólóni í bláæð þrisvar á dag eða aðra meðferð. ^a	Gefa skal 1.000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag í 3 daga; meðhöndla eins og að ofan ef ástandið batnar. Ef ástandið batnar ekki skal íhuga að gefa 1.000 mg af metýlprednisólóni í bláæð þrisvar á dag eða aðra meðferð.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	

a. Önnur meðferð er meðal annars (en takmarkast ekki við): anakinra, siltuximab, ruxolitínib, sýklófosfamíð, IVIG og ATG

Sýkingar og daufkyrningafæð ásamt hita

Alvarlegar sýkingar hafa mjög oft komið fram við notkun Yescarta (sjá kafla 4.8). Hjá ónæmisbældum sjúklingum hefur verið greint frá lífshættulegum og banvænum tækifærissýkingum, meðal annars útbreiddum sveppasýkingum.

Hafa verður eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu fyrir innrennsli með Yescarta, meðan á því stendur og eftir að því lýkur og meðhöndla skal slíkt á viðeigandi hátt. Gefa skal fyrirbyggjandi sýkingalyf í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

Daufkyrningafæð ásamt hita hefur komið fram hjá sjúklingum eftir innrennsli með Yescarta (sjá kafla 4.8) og getur komið fram samhliða cýtókínlosunarheilkenni. Ef vart verður við daufkyrningafæð ásamt hita verður að íhuga hvort um sýkingu sé að ræða og meðhöndla hana með breiðvirkum sýklalyfjum, vökva og annarri stuðningsmeðferð samkvæmt læknisfræðilegri ábendingu.

Endurvirkjun veira

Endurvirkjun lifrabólguveiru B, sem getur í sumum tilvikum leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða, getur komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem beinast að B frumum.

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun John Cunningham (JC)-veiru, sem leiddi til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Yescarta og hafa fyrir meðferðina einnig fengið meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik. Hafa skal í huga möguleikann á PML-heilabólgu hjá ónæmisbældum sjúklingum sem fá ný eða versnandi taugaeinkenni og framkvæma skal viðeigandi greiningarrannsóknir.

Tilkynnt hefur verið um önnur lífshættuleg og banvæn tilvik veiruendurvirkjunar með HHV-6.

Langvarandi frumufæð

Hugsanlega verður vart við frumufæð hjá sjúklingum í nokkrar vikur eftir eartilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og innrennsli með Yescarta og hafa verður stjórn á henni í samræmi við staðlaðar leiðbeiningar. Langvarandi frumufæð af stigi 3 eða hærra kom mjög oft fram eftir innrennsli með Yescarta og m.a. var um að ræða blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi. Hafa verður eftirlit með blóðfrumufjölda eftir innrennsli með Yescarta.

Gammaglóbúlínskortur

B-frumnafæð sem veldur gammaglóbúlínskorti getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Yescarta. Gammaglóbúlínskortur kom mjög oft fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Yescarta (sjá kafla 4.8). Gammaglóbúlínskortur gerir sjúklinga berskjaldaðri fyrir sýkingum. Hafa skal eftirlit með gildum ónæmisglóbúlíns eftir meðferð með Yescarta og nota varúðarráðstafanir hvað varðar sýkingar, gefa fyrirbyggjandi sýklalyf og gefa verður uppbotarmeðferð með ónæmisglóbúlíni við endurteknum sýkingum í samræmi við staðlaðar leiðbeiningar.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram við innrennsli Yescarta. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, geta komið fram af völdum DMSO eða gentamícínleifa í Yescarta.

Síðkomnir illkynja sjúkdómar

Sjúklingar sem fá meðferð með Yescarta geta fengið síðkomna illkynja sjúkdóma. Hafa verður eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra síðkominna illkynja sjúkdóma til æviloka. Ef síðkominn illkynja sjúkdómur sem á uppruna í T-frumum kemur fram á að hafa samband við fyrirtækið til að fá leiðbeiningar um söfnun á sýnum úr sjúklingnum til prófunar.

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)

Æxlislýsuheilkenni, sem getur verið alvarlegt, hefur komið fram öðru hverju. Til að lágmarka hættuna á æxlislýsuheilkenni skal gefa sjúklingum með hækkun á þvagsýru eða mikla æxlisbyrði allópúrínól eða aðra fyrirbyggjandi meðferð áður en Yescarta innrennslið er hafið. Fylgjast verður með einkennum æxlislýsuheilkennis og meðhöndla skal slík tilvik í samræmi við staðlaðar leiðbeiningar.

CD19-neikvæður sjúkdómur

Takmörkuð reynsla er af notkun Yescarta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið CD19-miðaða meðferð. Ekki er mælt með notkun Yescarta ef sjúklingur hefur fengið bakslag með CD19-neikvæðum sjúkdómi eftir fyrri meðferð með and-CD19 lyfi.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá CD19-neikvæðum sjúklingum sem fá meðferð með Yescarta og hugsanlegt er að ávinningur af meðferð sé minni hjá CD19-neikvæðum sjúklingum en CD19-jákvæðum sjúklingum. Sjúklingar sem eru CD19-neikvæðir samkvæmt mótefnalitun vefja tjá engu að síður CD19 og sýnt hefur verið fram á ávinning af meðferð með Yescarta. Íhuga á hugsanlega áhættu í tengslum við meðferð með Yescarta hjá CD19-neikvæðum sjúklingum.

Langtímaeftirfylgni

Gert er ráð fyrir að sjúklingar séu færðir í skrá til að skilja betur langtíma öryggi og verkun Yescarta.

Hjálparefni (natríum)

Lyfið inniheldur 300 mg af natríum í hverjum innrennislispoka, sem jafngildir 15% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með Yescarta.

Fyrirbyggjandi notklun altækra barkstera getur haft áhrif á virkni Yescarta. Fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera er þess vegna ekki ráðlögð fyrir innrennsli (sjá kafla 4.2).

Gjöf barkstera í samræmi við leiðbeiningar um stjórn á eiturverkunum hefur ekki áhrif á frumufjölgun og varanleika CAR T frumna.

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisáðgerða með lifandi bóluefnum meðan á meðferð með Yescarta stendur eða að henni lokinni hefur ekki verið rannsakað. Til öryggis er ekki mælt með bólusetningu með bóluefnum sem innihalda lifandi veirur í a.m.k. 6 vikur áður en eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er hafin, meðan á meðferð stendur með Yescarta og þar til ónæmiskerfið hefur náð fullum bata eftir meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Athuga þarf hvort konur á barneignaraldri séu þungaðar áður en meðferð er hafin með Yescarta.

Sjá upplýsingar varðandi ávísun eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar til að fá upplýsingar um þörfina á öruggri getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um útsetningu til þess að hægt sé að ráðleggja um hversu lengi eigi að nota getnaðarvarnir frá meðferð með Yescarta.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Yescarta á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með Yescarta til þess að meta hvort það geti valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Ekki er þekkt hvort Yescarta getur borist yfir í fóstur. Ef breyttar frumur berast gegnum fylgju gætu þær valdið eiturverkunum á fóstur, þ.m.t. B-eitilfrumnafæð, miðað við verkunarhátt lyfsins. Því er Yescarta ekki ráðlagt fyrir þungaðar konur eða konur á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn. Upplýsa verður þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fósturið. Ræða verður þungun sem á sér stað eftir meðferð með Yescarta við lækninginn sem sér um meðferðina.

Íhuga verður mat á gildum ónæmisglóbúlíns og B-frumna hjá nýburum mæðra sem fá meðferð með Yescarta.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Yescarta skilst út í brjóstamjólk eða berst til barns sem er á brjósti. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Upplýsa verður konur með börn á brjósti um hugsanlega áhættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Yescarta.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Yescarta á frjósemi. Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hafa ekki verið metin í dýrarrannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Yescarta hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna hættu á aukaverkunum í taugakerfi, þ.m.t. breytingum á andlegu ástandi og krömpum, verða sjúklingar að forðast að aka eða stjórna þungum og hugsanlega hættulegum vélum eftir innrennsli með Yescarta og allt að 8 vikum eftir innrennslið eða þar til aukaverkanir í taugakerfi ganga til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Upplýsingar um öryggi sem fram koma í þessum kafla eru fengnar frá samtals 397 fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með Yescarta í þremur fjölsetra klínískum lykilrannsóknum (ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7 og eftir markaðssetningu. Aukaverkanir eru tilvik úr klínískum lykilrannsóknum og eftir markaðssetningu, sem samkvæmt læknisfræðilegu mati má sennilega rekja til axicabtagene ciloleucels.

DLBCL, PMBCL og DLBCL af völdum hnútóttis eitilæxlis sem svara ekki meðferð eftir tvær eða fleiri umferðir af altækri meðferð eða þegar bakslag hefur komið fram

Öryggisupplýsingarnar úr ZUMA-1 endurspeglar útsetningu fyrir Yescarta í 1./2. stigs rannsókn þar sem 108 sjúklingar fengu CAR-jákvæðar T-frumur samkvæmt ráðlögðum skammti sem var miðaður við þyngd. Upplýsingarnar úr 54 mánaða eftirfylgnigreiningu þar sem miðgildi raunlengdar eftirfylgni var 23,5 mánuðir (á bilinu 0,3 til 68,2 mánuðir).

Marktækustu og algengustu aukaverkanirnar voru cýtókínlosunarheilkenni (93%), heilakvilli (60%) og sýkingar (40%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 51% sjúklinga. Algengustu alvarlegu ($\geq 5\%$) aukaverkanirnar voru m.a. heilakvilli (22%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (15%), bakteríusýkingar (6%), veirusýkingar (6%), daufkyrningafæð ásamt hita (5%) og hiti (5%).

Algengustu ($\geq 5\%$) aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra á annað en blóð voru m.a. heilakvilli (31%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (19%), cýtókínlosunarheilkenni (11%), bakteríusýking (9%), óráð (6%), háþrýstingur (6%), lágþrýstingur (6%), hækkun transamínasa (6%) og veirusýking (6%). Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra á blóð voru m.a. eitilfrumnafæð (99%), hvítfrumnafæð (96%), daufkyrningafæð (94%), blóðleysi (65%) og blóðflagnafæð (56%).

DLBCL og HGBL þegar bakslag hefur komið fram innan 12 mánaða frá lokum fyrstavals krabbameinslyfja-ónæmismeðferðar eða svara ekki meðferð

Öryggisupplýsingarnar úr ZUMA-7 endurspeglu útsetningu fyrir Yescarta í 3. stigs rannsókn þar sem 170 sjúklingar fengu CAR-jákvæðar T-frumur samkvæmt ráðlögðum skammti sem var miðaður við þyngd. Upplýsingarnar eru úr greiningu þar sem miðgildi raunlengdar eftirfylgni var 23,2 mánuðir (á bilinu: 1,5 til 41,3 mánuðir).

Mikilvægustu og algengustu aukaverkanirnar sem komu fram voru cýtókínlosunarheilkenni (92%), heilakvilli (49%) og sýkingar (45%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 54% sjúklinga. Algengustu ($\geq 5\%$) alvarlegu aukaverkanirnar voru m.a. cýtókínlosunarheilkenni (17%), heilakvilli (16%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (8%), hiti (6%) og veirusýking (5%).

Algengustu ($\geq 5\%$) aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra á annað en blóð voru m.a. heilakvilli (19%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (8%), cýtókínlosunarheilkenni (6%) og bakteríusýking (5%). Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra á blóð voru m.a. eitilfrumnafæð (99%), hvítfrumnafæð (95%), daufkyrningafæð (94%), blóðleysi (41%) og blóðflagnafæð (26%).

Hnútótt eitolæxli eftir þrjár eða fleiri umferðir af altækri meðferð

Öryggisupplýsingarnar úr ZUMA-5 endurspeglu útsetningu fyrir Yescarta í 2. stigs rannsókn þar sem 119 sjúklingar með hnútótt eitolæxli sem er endurkomið/svarar ekki meðferð fengu CAR-jákvæðar T-frumur samkvæmt ráðlögðum skammti sem var miðaður við þyngd. Upplýsingarnar eru úr 24 mánaða eftirfylgnigreiningu þar sem miðgildi raunlengdar eftirfylgni var 25,9 mánuðir (á bilinu 0,3 til 44,3 mánuðir).

Marktækustu og algengustu aukaverkanirnar voru cýtókínlosunarheilkenni (77%), sýkingar (59%) og heilakvilli (47%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 45% sjúklinga. Algengustu ($\geq 5\%$) alvarlegu aukaverkanirnar voru m.a. heilakvilli (16%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (12%), cýtókínlosunarheilkenni (12%) og bakteríusýking (5%).

Algengustu ($\geq 5\%$) aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra sem voru ekki á blóðmynd voru m.a. heilakvilli (14%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (11%), cýtókínlosunarheilkenni (6%) og bakteríusýking (5%). Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra á blóð voru m.a. eitilfrumnafæð (99%), hvítfrumnafæð (94%), daufkyrningafæð (92%), blóðflagnafæð (34%) og blóðleysi (33%).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla komu fram hjá sjúklingum sem fengu Yescarta í ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) og ZUMA-7 (n=170) og úr tilkynningum eftir markaðssetningu. Þessar aukaverkanir eru skráðar með flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem komu fram með Yescarta*

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
	Mjög algengar	Sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla Veirusýking Bakteríusýking
	Algengar	Sveppasýking

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar		
	Mjög algengar	Daufkyrningafæð ásamt hita [#] Daufkyrningafæð [#] Eitilfrumnafæð [#] Hvítfrumnafæð [#] Blóðleysi [#] Blóðflagnafæð [#]
	Algengar	Storkukvilli ^a
Ónæmiskerfi		
	Mjög algengar	Cýtókínlosunarheilkenni Lækkun ónæmisglóbúlíns ^b
	Algengar	Ofnæmi
	Sjaldgæfar	Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti ^{**}
Efnaskipti og næring		
	Mjög algengar	Blóðnatríumskortur [#] Blóðfosfatskortur [#] Þvagsýrudreyri ^{****} Blóðsykurshækkun [#] Minnkuð matarlyst ^c
	Algengar	Blóðkalíumskortur [#] Blóðkalsíumskortur [#] Blóðalbúmínskortur [#] Vessaþurrð ^d Þyngdartap
Geðræn vandamál		
	Mjög algengar	Óráð ^e Svefnleysi
	Algengar	Kvíði Geðbrigðasýki ^f
Taugakerfi		
	Mjög algengar	Heilakvilli ^g Skjálfti ^h Höfuðverkur ⁱ Sundl ^j
	Algengar	Hreyfiglöp ^k Flog, meðal annars síflog Helftarmáttleysi Andlitslömun ^l Úttaugakvilli ^m Vöðvarykkjarkrampi
	Sjaldgæfar	Ferlömun Bjúgur í mænu Mænubólga Talnablinda
Augu		
	Algengar	Sjónskerðing ⁿ
Hjarta		
	Mjög algengar	Hraðtaktur ^o Takttruflanir ^p
	Algengar	Hjartastopp Hjartabilun ^q
Æðar		
	Mjög algengar	Lágþrýstingur ^r Háþrýstingur
	Algengar	Segamyndun ^s
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Mjög algengar	Hósti ^t

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkanir
	Algengar	Öndunarbílun ^u Súrefnisskortur ^v Fleiðruvökvi Lungnabjúgur Mæði ^w Nefbólga ^x
Meltingarfæri		
	Mjög algengar	Uppköst Niðurgangur ^y Hægðatregða Kviðverkir ^z Ógleði
	Algengar	Kyngingartregða ^{****} Þurrkur í munni ^{aa}
Lifur og gall		
	Mjög algengar	Hækkun transamínasa ^{bb}
	Algengar	Hækkun gallrauða ^{cc}
Húð og undirhúð		
	Mjög algengar	Útbrot ^{dd}
Stoðkerfi og bandvefur		
	Mjög algengar	Hreyfiröskun ^{ee} Stoðkerfisverkir ^{ff}
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa
Nýru og þvægfæri		
	Algengar	Skert nýrnastarfsemi ^{gg}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Mjög algengar	Hiti ^{hh} Bjúgur ⁱⁱ Þreyta ^{jj} Kuldahrollur
	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð Verkur
	Sjaldgæfar	Fjölþætt líffærabilunarheilkenni

* Aukaverkanir komu fram í sameinaðri greiningu á 397 fullorðnum sjúklingum sem fengu Yescarta í ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7, og eftir markaðssetningu

** Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti hefur komið fram í sambandi við cýtókínlosunarheilkenni

*** Þvagsýrudreyri kom fram í sameinaðri greiningu á 227 fullorðnum sjúklingum sem fengu Yescarta í ZUMA 1 og ZUMA-5

**** Tilkynnt hefur verið um kyngingartregðu í tengslum við eiturverkanir á taugakerfi og heilakvilla

Tíðni byggð á rannsóknabreytum á 3. stigi eða hærri

- Storkukvilli er meðal annars storkukvilli, lækkað fibrínógen í blóði, hækkað fibrínógen í blóði, dreifð blóðstorknum í æðum, hækkað alþjóðlegt meðalhluftfall (International normalised ratio increased), lækkað próþrombín magn, lenging próþrombín tíma
- Lækkun ónæmisglóbúlíns er meðal annars gammaglóbulín-lækkun, lækkun ónæmisglóbúlíns G í blóði
- Minnkuð matarlyst er meðal annars minnkuð matarlyst, vankynging
- Vessaþurrð er meðal annars vessaþurrð, blóðmagnsminnkun
- Óráð er meðal annars óráð, uppnám, hugvilla, misáttun, ofskynjun, óeirð
- Geðbrigðasýki er meðal annars hvatvísi, skapbreyting, þunglyndi, felmtursköst
- Heilakvilli er meðal annars heilakvilli, ritstol, breytt meðvitund, minnsleysi, málstol, raddleysi, starfsglöp, vitsmunakvilli, ruglástand, minnkuð meðvitund, athyglisruflun, tormæli, ritlömun, hreyfibilun, verkstol, svefnæsni, heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)), dásvefn, innlyksuheilabólga, meðvitundarleysi, minnsskerðing, breytingar á andlegu ástandi, efnaskiptaheilakvilli, eiturverkun á taugakerfi, hægur talandi, svefnhöfði, taltruflun, hugstol, eitrunarheilakvilli
- Skjálfti er meðal annars skjálfti, höfuðgjökt
 - Höfuðverkur er meðal annars höfuðverkur, óþægindi í höfði
- Sundl er meðal annars sundl, aðsvif, yfirlið, svimi
- Hreyfiglöp eru meðal annars hreyfiglöp, truflað jafnvægissskyn, breytt göngulag
- Andlitslömun er meðal annars andlitslömun, andlitslömunarsnertur
- Útaugakvilli er meðal annars útaugakvilli, skynbreyting í húð (allodynia), hálslægur taugarótarkvilli, aukið skynnæmi, minnkað skynnæmi, taugarótarkvilli í lend, náladofi, skyntaugakvilli í útlimum, hreyfitaugakvilli í útlimum
- Sjónskerðing er meðal annars sjónskerðing, helftarblinda, óskýr sjón, minnkuð sjónskerpa
- Hraðtaktur er meðal annars hraðtaktur, stöðubundið hraðtaksheilkenni, skútahraðtaktur

- p. Takttruflanir eru meðal annars takttruflanir, gáttatif, gáttaflökt, gáttasleglarof, hægláttur, hægra hjartagreinrof, QT lenging á hjartalínuriti, aukaslög, aukinn hjartsláttur, óreglulegur hjartsláttur, skútahægláttur, ofanslegils hraðtaktur, ofanslegils hægtaktur, sleglatakttruflanir, ofanslegils aukaslag, aukaslög frá slegli, sleglahraðsláttur
- q. Hjartabilun er meðal annars hjartabilun, bráð bilun vinstri slegils, minnkað útfallsbrot, álagstengdur hjartavöðvakvilli
- r. Lágþrýstingur er meðal annars lágþrýstingur, háraðdalekaheilkenni, hlébilslágþrýstingur, lítið gegnflæði, réttstöðuprýstingsfall
- s. Segamyndun er meðal annars segamyndun, segamyndun í holhönd, segamyndun í arms- og höfuðsbláæð, djúpbláæðarsegi, lokun í tæki, segarek, segi í hóstarbláæð, segarek í útlimum, blóðþurrð í útlimum, lungnasegarek, segi í miltsbláæð,
- t. Hósti er meðal annars hósti, slímhósti, hóstaheilkenni í efri hluta öndunarveggar
- u. Öndunarbílun er meðal annars öndunarbílun, bráð öndunarbílun
- v. Súrefnisskortur er meðal annars súrefnisskortur, minnkuð súrefnismettun
- w. Mæði er meðal annars mæði, áreynslumæði
- x. Nefbólga er meðal annars ofnæmisnefbólga, nefrennsli
- y. Niðurgangur er meðal annars niðurgangur, ristilbólga, garnabólga
- z. Kviðverkir er meðal annars kviðverkir, óþægindi í kvið, verkur neðarlega í kvið, verkur ofarlega í kvið, eymsli í kvið, meltingartruflun, uppmagálsþægindi
- aa. Þurrkur í munni er meðal annars þurrkur í munni, varaþurrkur
- bb. Hækkun transamínasa er meðal annars hækkun transamínasa, hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun lifrarsím,
- cc. Hækkun gallrauða er meðal annars hækkun gallrauða, hækkun gallrauða í blóði
- dd. Útbrot eru meðal annars útbrot, útbrot á stungustað, húðbólga, ofnæmishúðbóga, blöðruhúðbólga, húðroði, kláði, roðaútbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, graftarútbrot, ofsakláði,
- ee. Hreyfitruflun er meðal annars hreyfitruflun, ósjálfráður vöðvasamdráttur, vöðvastífleiki, vöðvakrampi, síbeygjukrampar í vöðvum, vöðvaspenna, vöðvahefingur, vöðvakippir, vöðvamáttleysi
- ff. Stoðkerfisverkir eru meðal annars stoðkerfisverkir, liðverkir, liðbólga, bakverkir, beinverkir, verkur í hliðarsvæði kviðar, verkur í nára, stoðkerfisverkur í brjósti, vöðvaverkir, verkur í hálsi, slitgigt, verkur í útlimum
- gg. Skert nýrnastarfsemi er meðal annars bráður nýrnaskaði, aukið kreatínín í blóði, nýrnabilun
- hh. Hiti er meðal annars ofurhiti, sóthhiti
- ii. Bjúgur er meðal annars bjúgur, andlitsbjúgur, útbreiddur bjúgur, staðbundinn bjúgur, bjúgur í kynfærum, útlægur bjúgur, útlægur þroti, þroti
- jj. Þreyta er meðal annars þreyta, þróttleysi, minnkuð virkni, lasleiki

Lýsing á völdum aukaverkunum

Cýtókínlosunarheilkenni

Í ZUMA-1 og ZUMA-7 kom cýtókínlosunarheilkenni fram hjá 92% sjúklinga. Átta prósent (8%) sjúklinga fengu cýtókínlosunarheilkenni af stigi 3 eða hærra (alvarlegt, lífshættulegt og banvænt). Miðgildi tíma þar til heilkennið kom fram var 3 dagar (á bilinu: 1 til 12 dagar) og miðgildi tímans sem það stóð yfir var 7 dagar (á bilinu: 2 til 58 dagar. Níutíu og níu prósent (99%) sjúklinga náðu bata eftir cýtókínlosunarheilkenni. Ekkert tilvik cýtókínlosunarheilkennis kom fram hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð (SOCT) í ZUMA-7.

Í ZUMA-5 kom cýtókínlosunarheilkenni fram hjá 77% sjúklinga. Sex prósent (6%) sjúklinga fengu cýtókínlosunarheilkenni af stigi 3 eða hærra (alvarlegt, lífshættulegt og banvænt). Miðgildi tíma þar til heilkennið kom fram var 4 dagar (á bilinu: 1 til 11 dagar) og miðgildi tímans sem það stóð yfir var 6 dagar (á bilinu: 1 til 27 dagar). Níutíu og níu prósent (99%) sjúklinga náðu bata eftir cýtókínlosunarheilkenni.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) sem kunna að tengjast cýtókínlosunarheilkenni voru m.a. sóthhiti (89%), lágþrýstingur (50%), hraðtaktur (47%), kuldahrollur (30%) og súrefnisskortur (24%).

Alvarlegar aukaverkanir sem kunna að tengjast cýtókínlosunarheilkenni voru m.a. sóthhiti (12%), lágþrýstingur (5%), súrefnisskortur (3%), hjartsláttartruflun (3%), hjartabilun (2%), þreyta (2%), höfuðverkur (2%), hraðtaktur (2%), hjartastopp (1%), mæði (1%) og mäs (1%). Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Aukaverkanir í taugakerfi

Í ZUMA-1 og ZUMA-7 komu aukaverkanir í taugakerfi fram hjá 63% sjúklinga. Tuttugu og fimm prósent (25%) sjúklinga fengu aukaverkanir af stigi 3 eða hærra (alvarlegar eða lífshættulegar). Eiturverkanir á taugakerfi komu fram á fyrstu 7 dögum innrennslis hjá 75% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til einkennin komu fram var 6 dagar (á bilinu: 1 til 133 dagar). Miðgildi tímans sem þau stóðu yfir var 10 dagar, hjöðnun kom fram innan 3 vikna hjá 66% sjúklinga, eftir innrennslis.

Í ZUMA-5 komu aukaverkanir í taugakerfi fram hjá 57% sjúklinga. Sextán prósent (16%) sjúklinga fengu aukaverkanir af stigi 3 eða hærra (alvarlegar eða lífshættulegar). Eiturverkanir á taugakerfi komu fram á fyrstu 7 dögum innrennsli hjá 65% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til einkennin komu fram var 7 dagar (á bilinu: 1 til 177 dagar). Miðgildi tímans sem þau stóðu yfir var 14 dagar, hjöðnun kom fram innan 3 vikna hjá 60% sjúklinga, eftir innrennsli.

Algengustu ($\geq 5\%$) aukaverkanir í taugakerfi voru m.a. heilakvilli (51%), skjálfti (28%) og óráð (14%). Alvarlegar aukaverkanir á taugakerfi hjá sjúklingum voru meðal annars heilakvilli (18%), skjálfti (2%), óráð (2%) helftarmáttleysi (1%) og flog (1%). Í ZUMA-7 var greint frá heilakvilla og skjálfta hjá 49% og 25% sjúklinga sem fengu Yescarta samanborið við 8% og 1% sjúklinga sem fengu SOCT, í þessari röð.

Sjaldnar hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum á taugakerfi í klínískum rannsóknum sem tóku til kyngingartregðu (3%), mænuþólgu (0,2%) og ferlömunar (0,1%).

Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Daufkyrningafæð ásamt hita og sýkingar

Daufkyrningafæð ásamt hita kom fram hjá 10% sjúklinga eftir innrennsli með Yescarta. Sýkingar komu fram hjá 48% sjúklinga. Sýkingar af stigi 3 eða hærra (alvarlegar, lífshættulegar eða banvænar) komu fram hjá 19% sjúklinga. Sýkingar af stigi 3 eða hærra af völdum ótilgreindra sýkla, baktería og veira komu fram hjá 12%, 6% og 5% sjúklinga, í þessari röð. Algengasti sýkingarstaðurinn af völdum ótilgreindra sýkla var í öndunarvegi. Í ZUMA-7 var greint frá daufkyrningafæð ásamt hita og veirusýkingu hjá 2% og 16% sjúklinga sem fengu Yescarta samanborið við 27% og 5% sem fengu SOCT, í þessari röð. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Langvarandi frumufæð

Daufkyrningafæð af stigi 3 eða hærra (m.a. daufkyrningafæð ásamt hita), blóðleysi og blóðflagnafæð komu fram hjá 68%, 31% og 23% sjúklinga, í þessari röð. Langvarandi (enn til staðar á degi 30 eða sem hófst á degi 30 eða síðar) daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi af stigi 3 eða hærra kom fram hjá 26%, 12% og 6% sjúklinga, í þessari röð. Í ZUMA-1 í greiningu á 24 mánaða eftirfylgni komu fram daufkyrningafæð af stigi 3 eða hærra, blóðflagnafæð og blóðleysi sem var til staðar eftir dag 93 hjá 11%, 7% og 3% sjúklinga, í þessari röð. Í ZUMA-7 var greint frá daufkyrningafæð af 3. stigi eða hærra og blóðflagnafæð hjá 94% og 26% sjúklinga sem fengu Yescarta samanborið við 51% og 63% sem fengu SOCT, í þessari röð. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um meðhöndlun.

Gammaglóbúlínskortur

Tilkynnt var um gammaglóbúlínskort hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með Yescarta. Samanlagt fengu 36 (33%) af 108 sjúklingum í ZUMA-1 meðferð með ónæmisglóbúlíni í bláæð í 54 mánaða greiningunni, 28 (16%) af 170 sjúklingum í ZUMA-7 fengu meðferð með ónæmisglóbúlíni í bláæð í 23,2 mánaða greiningunni og 33 (28%) af 119 einstaklingum í ZUMA-5 fengu meðferð með ónæmisglóbúlíni í bláæð í 24 mánaða eftirfylnigreiningunni. Í ZUMA-7 var greint frá lækkun ónæmisglóbúlíns hjá 11% sjúklinga sem fengu Yescarta samanborið við 1% sjúklinga sem fengu SOCT. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um meðhöndlun.

Ónæmissvörun

Ónæmissvörun við Yescarta var metin með elísuprófi (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) til þess að greina bindingarmótefni gegn FMC63 sem er upphaflegt mótefni and-CD19 CAR. Ellefu af 278 sjúklingum (4%) mældust jákvæðir fyrir and-FMC63 mótefnum áður en þeir fengu meðferð með Yescarta í ZUMA-1 og ZUMA-7, og 1 sjúklingur (1%) í ZUMA-7 sem var með neikvæðar niðurstöður fyrir meðferð, var með jákvæðar niðurstöður eftir meðferð við ELISA skimun. Niðurstöður frumubundinnar staðfestingargreiningar gáfu til kynna rétt umbrot og tjáningu utanfrumuhluta CAR (ScFv, hjör og tengi) sem sýnir að allir sjúklingar sem fengu meðferð með Yescarta og voru með jákvæðar niðurstöður við ELISA skimun voru með neikvæð mótefni við prófun við alla tímapunkta. Ekkert bendir til þess að breyting sé á upphaflegri frumufjölgun og varanleika Yescarta eða öryggi og verkun hjá þessum sjúklingum. Í ZUMA-5 mældust 13 af 116 sjúklingum

(11%) jákvæðir fyrir mótefnum í ELISA skimunargreiningunni áður en þeir fengu meðferð með Yescarta og 2 einstaklingar sem fengu neikvæðar niðurstöður fyrir meðferðina fengu jákvæðar mælingar eftir meðferð. Niðurstöður frumumælingar til staðfestingar sýndu að allir sjúklingar sem fengu meðferð með Yescarta sem voru með jákvæða ELISA niðurstöðu voru með neikvæða mótefnamælingu, fyrir meðferð, meðan á henni stóð og eftir meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er af notkun Yescarta hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Almennt var öryggi og verkun svipuð hjá sjúklingum ≥ 65 ára og sjúklingum < 65 ára sem fengu meðferð með Yescarta. Niðurstöður voru sambærilegar hjá sjúklingum með ECOG-skor (Eastern Cooperative Oncology Group) sem var 0 og 1 og eftir kyni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um ofskömmun Yescarta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, lyf til æxlishefjandi genalækninga, ATC-flokkur: L01XL03

Verkunarháttur

Yescarta er samgena ónæmismeðferð með erfðabreyttum T-frumum sem bindast krabbameinsfrumum sem tjá CD19 og eðlilegum B-frumum. Í kjölfar þess að CAR T-frumur gegn CD19 bindast markfrumum sem tjá CD19 virkja hjálparheppin CD28 og CD3-zeta boðferla sem valda virkjun og fjölgun T-frumna, örvun frumuvirkni og seytingu bólgumyndandi frumuboða og smáboða. Þessi atburðarás leiðir til stýrðs frumudauða og dreps hjá markfrumum sem tjá CD19.

Lyfhrif

Lyfhrif voru metin með því að mæla tímabundna aukningu frumuboða, smáboða og annarra sameinda í blóði á 4 vikna tímabili, að loknu innrennsli með Yescarta. Greining var gerða á gildum frumuboða og smáboða á borð við IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ og IL2R α . Hámarks aukning kom fram á fyrstu 14 dögum eftir innrennslið og gildin náðu yfirleitt upphafsgildi á ný innan 28 daga.

Greiningar sem voru gerðar til þess að benda á tengsl milli gilda frumuboða og nýgengis cýtókínlosunarheilkennis eða aukaverkana í taugakerfi sýndu eftir innrennsli að hærri gildi (hámarksgildi og AUC eftir 1 mánuð) fjölda ónæmistemprandi og bólguhvetjandi greiniefna tengdust aukaverkunum í taugakerfi af stigi 3 eða herra og cýtókínlosunarheilkenni af stigi 3 eða herra. í ZUMA-1, ZUMA-7 og ZUMA-5.

Þar sem áhrif Yescarta eru mjög markviss (on-target, off-tumour) má búast við B-frumnafæð eftir meðferð.

Af 73 sjúklingum í ZUMA-1 með metanleg sýni við upphaf meðferðarinnar höfðu 40% greinanlegar B-frumur; B-frumnafæð sem sást hjá flestum sjúklingum við upphaf meðferðarinnar mátti rekja til fyrri meðferða. Eftir meðferð með Yescarta lækkaði hlutfall sjúklinga með greinanlegar B-frumur: 20% höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 3 og 22% með greinanlegar B-frumur í mánuði 6. Endurheimt B-frumna kom fyrst fram í mánuði 9 þegar 56% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur. Þessi tilhneiging til endurheimtar B-frumna hélt áfram og 64% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 18 og 77% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 24. Hjá 141 sjúklingi í ZUMA-7 með metanleg sýni við upphaf meðferðarinnar höfðu 57% greinanlegar B-frumur. Eftir meðferð með Yescarta lækkaði hlutfall sjúklinga með greinanlegar B-frumur: 38% höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 3 og 41% með greinanlegar B-frumur í mánuði 6. Endurheimt B-frumna kom fyrst fram í mánuði 9 þegar 58% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur. Þessi tilhneiging til endurheimtar B-frumna hélt áfram og 64% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 18 og 84% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 24. Af 113 sjúklingum með FL með metanleg sýni við upphaf í ZUMA-5 höfðu 75% greinanlegar B-frumur. Eftir meðferð með Yescarta lækkaði hlutfall sjúklinga með greinanlegar B-frumur: 40% höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 3. Endurheimt B-frumna kom fram með tímanum, þar sem 61% sjúklinga var með greinanlegar B-frumur í mánuði 24. Ekki þurfti að fylgja sjúklingum eftir, eftir að þeir sýndu framför, af þeim sökum hafði meirihluti sjúklinga með metanleg sýni svarað meðferðinni.

Verkun og öryggi

DLBCL, PMBCL og DLBCL af völdum hnútóttis eitilæxlis sem svara ekki meðferð eða bakslag eftir tvær eða fleiri umferðir af altækri meðferð (ZUMA-1)

Alls 108 sjúklingar með ágengt B-eitilfrumkrabbamein, annað en Hodgkins (NHL), sem svaraði ekki meðferð eða þegar bakslag hefur komið fram, fengu meðferð með Yescarta í opinni, fjölsetra, 1/2. stigs rannsókn með stökum armi. Verkun byggðist á 101 sjúklingi á 2. stigi, þ.m.t. með vefjafræðilega staðfest DLBCL (N = 77), frumkomið stórfrumu B-eitilfrumkrabbamein í miðmæti (N = 8) eða DLBCL af völdum hnútóttis eitilæxlis (N = 16) samkvæmt flokkun WHO frá 2008. DLBCL í ZUMA-1 tók til sjúklinga með DLBCL sem ekki var nánar skilgreint (NOS), aðrar DLBCL undirgerðir og HGBL samkvæmt flokkun WHO frá 2016. Hjá fjörutíu og sjö sjúklingum var hægt að gera mat m.t.t. MYC og BCL-2 og/eða BCL-6 stöðu. Þrjátíu reyndust vera með tvöfalda tjáningu (double expressor) á DLBCL (oftjáningu bæði á MYC og BCL-2 próteinum); 5 voru með HGBL með MYC, BCL-2 og/eða BCL-6 genaendurröðun (litningabreytingar í tveimur eða þremur genum (double- og triple-hit)) og 2 voru með HGBL sem ekki var nánar skilgreint. Hjá sextíu og sex sjúklingum var hægt að gera mat m.t.t. flokkunar á uppruna frumna (B-frumur með kímíðju [GCB] eða virkjaðar B-frumur [ABC]). Af þeim voru 49 sjúklingar með GCB-gerð og 17 sjúklingar með ABC-gerð.

Sjúklingar sem voru tækir í rannsóknina voru ≥ 18 ára með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð sem var skilgreindur sem versnandi sjúkdómur (PD, *progressive disease*) eða stöðugur sjúkdómur (SD, *stable disease*) eftir því hver var besta svörun við síðustu umferð meðferðar, eða versnun sjúkdóms síðustu 12 mánuði eftir samgena stofnfrumuígræðslu. Sjúklingar sem svöruðu ekki krabbameinslyfjameðferð eða fengu bakslag eftir tvær eða fleiri umferðir af altækri meðferð töldust venjulega ekki tækir í ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Sjúklingar þurftu í það minnsta að hafa fengið and-CD20 mótefnameðferð og meðferð sem innihélt antrasýklín áður. Sjúklingar með eitilfrumkrabbamein í miðtaugakerfi (CNS), sögu um samgena stofnfrumuígræðslu (SCT) eða fyrri and-CD19 CAR meðferð eða aðra meðferð með erfðabreyttum T-frumum, fengu ekki að taka þátt. Sjúklingar með sögu um raskanir í miðtaugakerfi (svo sem flog eða blóðþurrð í heila), útfallsbrot hjarta sem var minna en 50% eða minni súrefnismettun en 92% í eðlilegu andrúmslofti, eða sjálfnámissjúkdóm sem kallaði á altæka ónæmisbælingu gátu tekið þátt. Miðgildi lengdar eftirfylgni var 63,1 mánuður (enn yfirstandandi). Samantekt á lýðfræðilegum þáttum er í töflu 4.

Tafla 4: Samantekt á lýðfræðilegum þáttum fyrir 2. stig ZUMA-1 (12 mánaða greining)

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumusöfnun (ITT) hópur 1 + 2 (N = 111)	Allir sem fengu meðferð (mITT) hópur 1 + 2 (N = 101)
<i>Aldur (ár)</i>		
Miðgildi (lágmark, hámark)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Karlar	69%	67%
<i>Kynþáttur</i>		
Hvítir	85%	86%
Asískir	4%	3%
Svartir	4%	4%
<i>ECOG skor</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Miðgildi fyrir fjölda fyrri meðferða (lágmark, hámark)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Sjúklingar sem höfðu ekki svarað ≥ 2 fyrri meðferðum	77%	76%
Sjúklingar sem fengu bakslag innan 1 árs eftir samgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (ASCT)	20%	21%
Sjúklingar með 3/4 á IPI skala (International Prognostics Index)	46%	46%
Sjúklingar með sjúkdóm af stigi III/IV	85%	85%

ASCT, samgena ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, meðferðarþýði; mITT, aðlagð meðferðarþýði.

Yescarta var gefið sem stakt innrennsli í markskammtinum 2×10^6 and-CD19 CAR T frumur/kg eftir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð sem nam 500 mg/m^2 af sýklófosfamíði í bláæð og 30 mg/m^2 af flúdarabíni í bláæð á dögum 5, 4 og 3 fyrir notkun Yescarta. Krabbameinslyfjameðferð á tímabilinu milli hvítfrumusöfnunar og eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar var ekki leyfð. Allir sjúklingar voru lagðir inn á sjúkrahús til eftirlits í a.m.k. 7 daga eftir innrennslið með Yescarta.

Af þeim 111 sjúklingum sem gengust undir hvítfrumusöfnun fengu 101 Yescarta. Níu sjúklingar fengu ekki meðferð, einkum vegna versnandi sjúkdóms eða alvarlegra aukaverkana eftir að þátttaka hófst og áður en frumur voru gefnar. Einn af sjúklingunum 111 fékk ekki lyfið vegna framleiðslugalla. Miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun þar til lyfið var gefið var 17 dagar (á bilinu: 14 til 51 dagar) og miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun þar til innrennsli var gefið var 24 dagar (á bilinu: 16 til 73 dagar). Miðgildi skammts var $2,0 \times 10^6$ and-CD19 CAR T frumur/kg. Meðferðarþýði (ITT) var skilgreint sem allir sjúklingar sem gengust undir hvítfrumusöfnun, aðlagð meðferðarþýði (mITT) var skilgreint sem allir sjúklingar sem fengu Yescarta.

Megin endapunkturinn var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR). Aukalegir endapunktar voru m.a. lengd svörunar (DOR), heildarlifun (OS) og alvarleiki aukaverkana. Fyrirfram var tilgreint að ORR yrði prófað hjá fyrstu 92 sjúklingunum sem fengu meðferð og það var mun hærra en fyrirfram tilgreinda tíðnin sem nam 20% ($P < 0,0001$).

Í megin greiningunni (lágmarks eftirfylgni 6 mánuðir) var ORR 72% og fulla svörunin (CR) var af tíðninni 51% byggt á aðlöguðu meðferðarþýði, samkvæmt óháðri matsnefnd. Í 12 mánaða eftirfylgnigreiningunni (tafla 5) var ORR 72% og CR hlutfallið var 51%. Miðgildi tíma fram að svörun var 1,0 mánuður (á bilinu: 0,8 til 6,3 mánuðir). Lengd svörunar var meiri hjá sjúklingum sem náðu fullri svörun en hjá sjúklingum með bestu svörun af hlutasvörun (PR). Af þeim 52 sjúklingum sem náðu CR voru 7 sjúklingar með stöðugan sjúkdóm (SD) og 9 sýndu hlutasvörun við upphaflegt æxlismat sem breyttist ekki yfir í CR fyrr en eftir 6,5 mánuði. ORR niðurstöður fyrir PMBCL og DLBCL af völdum hnútóts eitilæxlis voru í báðum tilfellum 88%. CR tíðnin var 75% og 56%, í þessari röð. Hjá meðferðarþýðinu sem taldi 111 sjúkling reyndist ORR vera 66% og CR 47%. Aðrar niðurstöður voru í samræmi við þær sem komu fram hjá mITT þýðinu.

Í 24 mánaða eftirfylgnigreiningunni sem byggð var á aðlöguðu meðferðarþýði (niðurstöður frá óháðri matsnefnd) héldust ORR og CR hlutfallið 74% og 54%, í þessari röð. Miðgildi tíma fram að svörun

var 1,0 mánuður (á bilinu: 0,8 til 12,2 mánuðir). Lengd svörunar var meiri hjá sjúklingum sem náðu fullri svörun en hjá sjúklingum með bestu hlutasvörun (tafla 5). Af þeim 55 sjúklingum sem náðu fullri svörun voru 7 sjúklingar með stöðugan sjúkdóm og 10 sýndu hlutasvörun við upphaflegt æxlismat, sem breyttist ekki yfir í fulla svörun fyrr en 12 mánuðum eftir innrennsli með Yescarta. Miðgildi fyrir lengd svörunar og miðgildi heildarlifunar hafði ekki náðst (tafla 5). Í 36 mánaða greiningu (miðgildi eftirfylgnirannsóknar var í 39,1 mánuðir) var miðgildi heildarlifunar 25,8 mánuðir og 47 sjúklingar (47%*) voru enn á lífi. Í 48 mánaða greiningu (miðgildi eftirfylgnirannsóknar var 51,1 mánuður) var miðgildi heildarlifunar 25,8 mánuðir og 43 sjúklingar (44%*) voru enn á lífi. Í 60 mánaða greiningu (miðgildi eftirfylgnirannsóknar var 63,1 mánuður) var miðgildi heildarlifunar 25,8 mánuðir og 42 sjúklingar (43%*) voru enn á lífi.

*Kaplan-Meier mat á tíðni heildarlifunar eftir 3 ár var 47%, eftir 4 ár var það 44% og eftir 5 ár var það 43%.

Á 1. stigi ZUMA-1 voru 7 sjúklingar meðhöndlaðir. Fimm sjúklingar sýndu svörun, þar af 4 CR. Í 12 mánaða eftirfylgnigreiningunni voru 3 sjúklingar enn með CR 24 mánuðum eftir innrennsli með Yescarta. Í 24 mánaða eftirfylgnigreiningunni voru þessir 3 sjúklingar enn með CR 30 til 35 mánuðum eftir innrennsli Yescarta.

Tafla 5. Samantekt verkunarniðurstaðna fyrir ZUMA-1 2. stig

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumusöfnun (ITT) hópur 1 + 2 (N = 111)		Allir sem fengu meðferð (mITT) hópur 1 + 2 (N = 101)	
	12 mánaða greining	24 mánaða greining	12 mánaða greining	24 mánaða greining
ORR (%) [95% CI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Lengd svörunar ^a , miðgildi (bil) í mánuðum	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Lengd svörunar ^a , CR, miðgildi (bil) í mánuðum	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
Heildarlifun, miðgildi (mánuðir) [95% CI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6 mánaða OS (%) [95% CI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
9 mánaða OS (%) [95% CI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
12 mánaða OS (%) [95% CI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
24 mánaða OS (%) [95% CI]	Á ekki við	47,7 (38,2; 56,7)	Á ekki við	50,5 (40,4; 59,7)

CI, öryggisbil; CR, full svörun; ITT, meðferðarþýði; mITT, aðlagð meðferðarþýði; NE= ekki hægt að meta (náðist ekki, *not estimable*); ORR, hlutlægt svörunarhlutfall.

a. Lengd svörunar var skert (censored) þegar stofnfrumuígræðsla fór fram hjá sjúklingum sem fengu stofnfrumuígræðslu meðan á svörun stóð

Athugasemdir: Miðgildi eftirfylgni í 12 mánaða greiningunni var 15,1 mánuður. Miðgildi eftirfylgni í 24 mánaða greiningunni var 27,1 mánuður. Heildarlifun á við um tímabilið frá degi hvítfrumusöfnunarinnar (ITT) eða Yescarta innrennslisins (mITT) til dauða af hvaða orsök sem er.

SCHOLAR-1

Afturskyggn, samsett greining á sjúklingastigi á niðurstöðum tengdum ágengu eitilfrumukrabbameini, öðru en Hodgkins (NHL) sem svaraði ekki meðferð (N = 636) var framkvæmd (Crump et al., 2017) til að gefa staðfestingu á fyrirfram skilgreinda 20% viðmiðunarhlutfallinu og sögulegu samhengi til að túlka niðurstöður ZUMA-1. Greiningin tók til sjúklinga sem höfðu ekki svarað (stöðugur sjúkdómur [SD] eða PD) síðstu umferð meðferðar eða fengið bakslag á síðustu 12 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu. Metin var svörun og lifun eftir meðferð með tiltækri hefðbundinni meðferð (standard of care). ORR var 26% [95% CI (21, 31)] og CR tíðnin var 7% [95% CI (3, 15)], auk þess sem miðgildi OS var 6,3 mánuðir.

DLBCL og HGBL þegar bakslag hefur komið fram innan 12 mánaða frá lokum fyrstavals krabbameinslyfja-ónæmismeðferðar eða svara ekki meðferð (ZUMA-7)

Sýnt var fram á verkun og öryggi Yescarta hjá fullorðnum sjúklingum með B-stórfrumueitilæxli þegar bakslag hefur komið fram eða það svarað ekki meðferð í 3. stigs slembaðri, opinni fjölsetra rannsókn (ZUMA-7). Sjúklingar í rannsókninni höfðu aðallega verið greindir með undirgerðir DLBCL og HGBL samkvæmt flokkun WHO frá 2016 og allir sjúklingarnir höfðu fengið fyrstavalsmeðferð með rituximabi og krabbameinslyfjameðferð sem byggist á antrasýklíni. Alls var 359 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu stakt Yescarta innrennsli eða SOCT (skilgreint sem 2 til 3 lotur af hefðbundinni krabbameinslyfja-ónæmismeðferð [R-ICE, R-DHAP eða R-DHAX, R-ESHAP, eða R-GDP] sem fylgt var eftir með háskammtameðferð og samgena stofnfrumuígræðslu hjá þeim sem voru með sjúkdómssvörun). Slembiröðunin var lagskipt eftir svörun við fyrstavalsmeðferð (meðferð ekki svarað miðað við bakslag ≤ 6 mánaða frá fyrstavalsmeðferð miðað við bakslag > 6 og ≤ 12 mánuðum frá fyrstavalsmeðferð) og aldursaðlagað (second line) IPI (International Prognostic Index) skor (0 til 1 miðað við 2 til 3) samkvæmt mati við skimun. Í rannsókninni voru þeir útilokaðir sem höfðu gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, með greinanlegar illkynja frumur í mænuvökva eða með meinvörp í heila, með ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnis skor 2 eða hærra, og með sögu um eitilæxli í miðtaugakerfi. Sjúklingar með virka alvarlega sýkingu voru útilokaðir en þó voru sjúklingar með einfalda þvagfærasýkingu og einfalda bakteríukokbólgu teknir með ef þeir svöruðu virkri meðferð.

Eftir eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð var Yescarta gefið sem stakt innrennsli í bláæð með marksskammtinum 2×10^6 and-CD19 CAR T frumur/kg (hámarksskammtur: 2×10^8 frumur). Eitilfrumnaeyðandi meðferð samanstendur af sýklófosfamíð 500 mg/m^2 í bláæð og flúdarabín 30 mg/m^2 í bláæð, hvort tveggja gefið á 5., 4. og 3. degi fyrir gjöf Yescarta. Millimeðferð sem takmarkast við barkstera má gefa á milli hvítfrumusöfnunar og eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðar hjá sjúklingum með mikla sjúkdómsbyrði við skimun.

Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var 59 ár (á bilinu: 21 til 81 ár); 66% voru karlar og 83% voru hvítir. Sjötú og fjögur prósent voru með frumkomið þralátt LBCL og 26% sjúklinga höfðu fengið bakslag innan 12 mánaða í fyrstavalsmeðferðinni. Sjúklingar voru með aldursaðlagað (second-line) IPI skor 0-1 (55%) eða 2-3 (45%) og ECOG færnis skor 0 (54%) eða 1 (46%).

Sjúklingar í Yescarta og SOCT hópunum voru flokkaðir sem DLBCL NOS/án frekari flokkunarmöguleika (126 og 120 sjúklingar); DLBCL vegna hnútóttis eitilæxlis (19 og 27 sjúklingar í hvorum hóp); HGBL með *MYC*, *BCL2*, og/eða *BCL6* (double- og triple-hit) umröðun (31 og 25 sjúklingar) eða HGBL NOS, (1 sjúklingur í SOCT hópnum). Sjúklingarnir sem eftir voru voru flokkaðir samkvæmt: ekki staðfest, upplýsingar vantar eða annað.

Af 180 sjúklingum sem fengu Yescarta samkvæmt slembivali gengust 178 undir hvítfrumusöfnun og 170 fengu meðferð með Yescarta. Þar af fengu 60 (33%) millimeðferð með barksterum. Í engum tilvikum hafði framleiðslan brugðist. Átta sjúklingar (4%) fengu ekki meðferð eftir hvítfrumusöfnun, aðallega vegna ágengs sjúkdóms, alvarlegra aukaverkana eða dauðsfalls. Miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun til lokasamþykktar lyfsins var 13 dagar (á bilinu: 10 til 24 dagar) og hvítfrumusöfnun fram að Yescarta innrennsli var 26 dagar (á bilinu: 16 til 52 dagar). Miðgildi skammts var $2,0 \times 10^6$ and-CD19 CAR T frumur/kg. Fylgst var með öllum 170 sjúklingunum sem fengu Yescarta á heilbrigðisstofnun í að lágmarki 7 daga. Af þeim 179 sjúklingum sem fengu SOCT samkvæmt slembivali fengu 64 sjúklingar (36%) háskammtameðferð og samgena stofnfrumuígræðslu.

Aðalendapunktur var lifun án tilviks (event-free survival, EFS) samkvæmt ákvörðun blindaðrar miðlægrar skoðunar. Lykilaukaendapunktur voru ORR og OS. Samantekt á verkunarniðurstöðum hjá heildarþýði er í töflu 6 og á Kaplan-Meier gröfum fyrir EFS og heildarlifun á mynd 1 og mynd 2, í þessari röð. EFS eftir 24 mánuði var 40,5% [95% CI: 33,2; 47,7] í Yescarta hópnum og 16,3% [95% CI: 11,1; 22,2] í SOCT hópnum. Þegar frumgreining EFS fór fram var miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt miðlægu mati í Yescarta hópnum 14,7 mánuðir (95% CI: 5,4; NE) samanborið við 3,7 mánuði (95% CI: 2,9; 5,3) í SOCT hópnum (HR: 0,490 [95% CI: 0,368; 0,652]). Miðgildistímalengd rannsóknarinnar var 24,9 mánuðir þegar frumgreining EFS fór fram og 47,2 mánuðir þegar frumgreining OS fór fram. Frumgreining OS var gerð á tímavörðum samkvæmt aðferðarlýsingu 5 árum eftir skráningu fyrsta einstaklingsins í rannsóknina. Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka framför á OS Yescarta í hag (sjá töflu 6). Áætluð tíðni OS eftir 48 mánuði var 54,6% í Yescarta hópnum og 46,0% í SOCT hópnum. Fimmtíu og sjö prósent sjúklinga fengu frumubundna ónæmismeðferð eftir að hafa ekki sýnt svörun eða vegna bakslags eftir slembival í SOCT hóp.

Almennt var samræmi var á verkun Yescarta í hag hjá völdum undirhópum, m.a. svörun við fyrstavalmeðferð, aldursaðlagad (second-line) IPI skor, ECOG færnistöðu, aldri, eitilæxli með tvöfalda tjáningu og sjúkdómsundirgerð B-eitilfrumkrabbameins á háu stigi (sjá mynd 3). Hjá sjúklingum með B-eitilfrumkrabbamein á háu stigi samkvæmt aðalrannsóknastofu, var sýnt fram á framfarir með Yescarta með tilliti til EFS samanborið við SOCT (HR: 0,285 [95% CI: 0,137; 0,594]). Hlutfægt svörunarhlutfall (ORR) var 81% (95% CI: 62,5%; 92,5%) og hlutfall CR 68% (95% CI: 48,6%; 83,3%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Yescarta samanborið við 42% (95% CI: 23,4%; 63,1%) og 23% (95% CI: 9,0%; 43,6%) í SOCT hópnum. Tíðni heildarlifunar fyrir Yescarta samanborið við SOCT var 0,735 [95% CI: 0,338; 1,600] hjá sjúklingum með B-eitilfrumkrabbamein á háu stigi samkvæmt aðalrannsóknastofu.

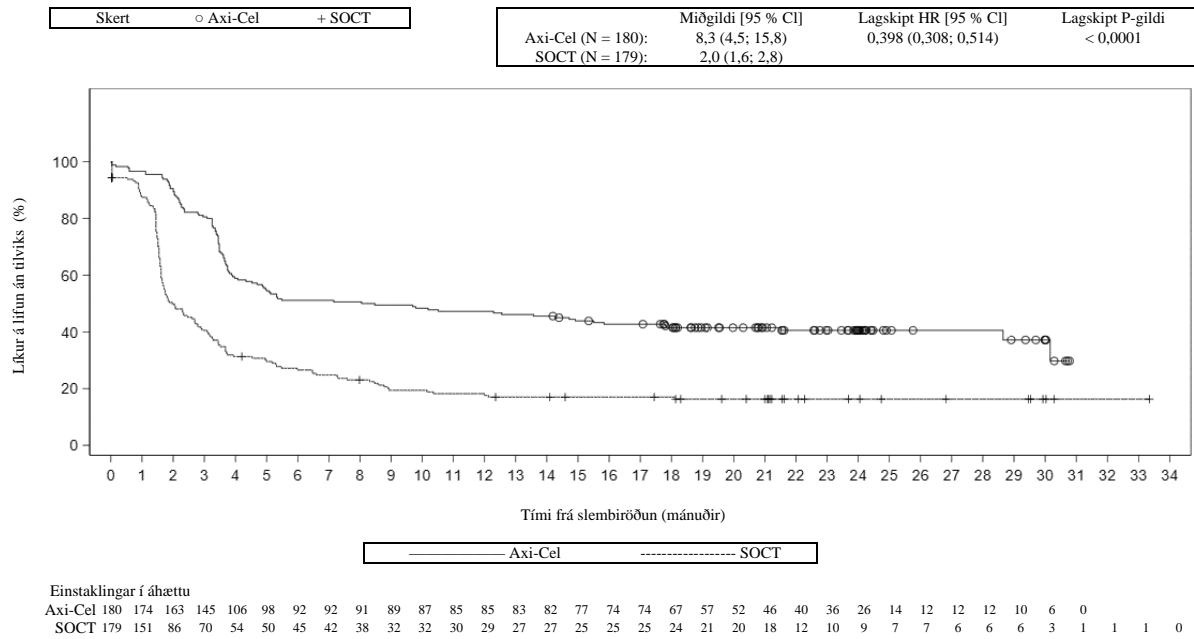
Tafla 6. Samantekt á verkunarniðurstöðum í ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Hefðbundin meðferð (SOCT) N = 179
Lifun án tilviks^a		
Fjöldi tilvika (%)	108 (60)	144 (80)
Mánuðir miðgildi [95% CI] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Lagskipt áhættuhlutfall [95% CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Lagskipt log-rank p-gildi ^c	<0,0001	
Hlutfægt svörunarhlutfall (%) [95% CI]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Líkindahlutfall [95% CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Lagskipt CMH próf p-gildi ^c	<0,0001	
Hlutfall fullrar svörunar (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Hlutfall fullrar svörunar (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
Heildarlifun^d		
Fjöldi tilvika (%)	82 (46)	95 (53)
Mánuðir OS miðgildi [95% CI] ^b	NR (28,6; NE)	31,1 (17,1; NE)
Lagskipt áhættuhlutfall [95% CI]	0,726 (0,540; 0,977)	
Lagskipt log-rank p-gildi ^{c,e}	0,0335	

CI, öryggisbil; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; NE, ekki hægt að meta; NR, náðist ekki; OS, heildarlifun

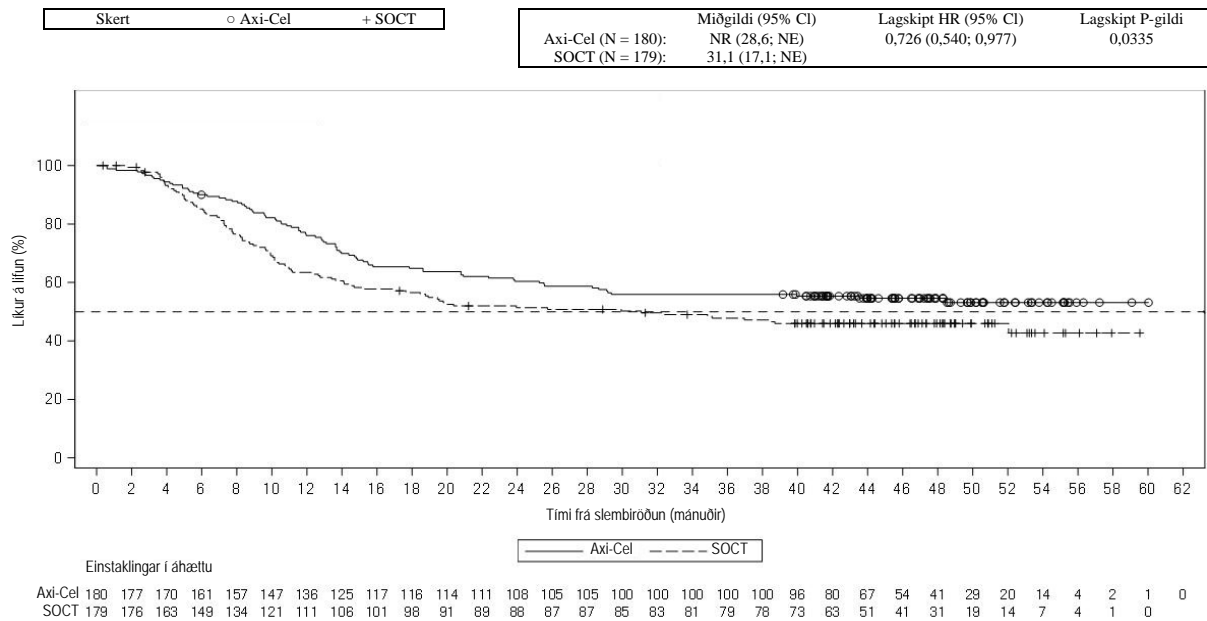
- Samkvæmt miðlægu mati sem fór fram við frumgreiningu á lifun án tilviks
- Kaplan-Meier aðferð
- p-gildin eru tvíhliða. Lagskipt log-rank próf eða lagskipt CMH leiðrétt fyrir svörun við fyrstavalmeðferð (frumkomið þrálátt á móti bakslagi ≤ 6 mánuði af fyrstavalmeðferð samanborið við bakslag > 6 og ≤ 12 mánuði af fystavalsmeðferð) og aldursaðlagad IPI skor (International Prognostic Index) (0 til 1 samanborið við 2 til 3)
- Samkvæmt mati sem fór fram við frumgreiningu á heildarlifun (fimm árum eftir skráningu fyrsta einstaklingsins í rannsókninni)
- p-gildi er borið saman við 0,0482, tvíhliða mörk verkunar (marktækimörk) frumgreiningar á heildarlifun

Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án tilviks í ZUMA-7



CI, öryggisbil; HR, áhættuhlutfall; SOCT, hefðbundin meðferð.

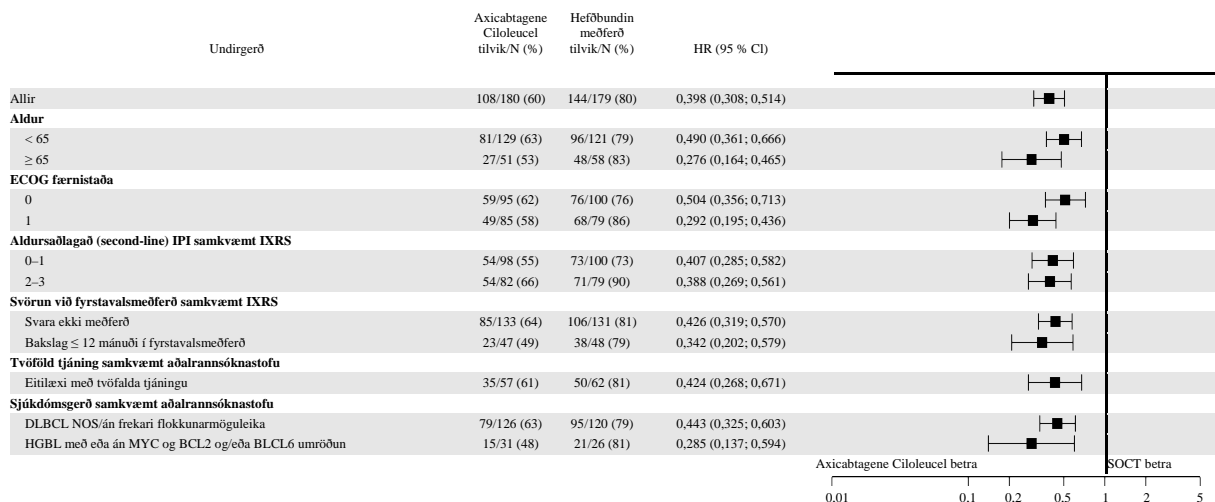
Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í ZUMA-7



CI, öryggisbil; HR, áhættuhlutfall; NE, ekki hægt að meta; SOCT, hefðbundin meðferð.

Athugið: Einstaklingar sem svöruðu ekki SOCT gátu fengið síðari meðferð við eítílæxli, meðal annars með CAR T-frumum gegn CD19 utan þess sem var krafist samkvæmt aðferðarlýsingunni.

Mynd 3. Forest mynd fyrir lifun án tilviks hjá völdum undirhópum í ZUMA-7



CI, öryggisbil; HR, áhættuhlutfall; IXRS, interactive voice/web response system; SOCT, hefðbundin meðferð. Athugið: Þegar frumgreining á EFS fór fram var sjúkdómserð samkvæmt aðalrannsóknarstofu staðfest hjá 303 af 359 sjúklingum. Sjúklingarnir sem eftir voru voru flokkaðir samkvæmt: ekki staðfest, upplýsingar vantar eða annað.

Ávinningur m.t.t. OS með Yescarta er sambærilegur hjá öllum viðkomandi klínískum undirhópum.

Hnúttótt eitilæxli (follicular lymphoma (FL)) sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð eftir þrjár eða fleiri umferðir af altækri meðferð (ZUMA-5)

Verkun og öryggi Yescarta hjá sjúklingum með FL var metið í 2. stigs einsarma, opinni, fjölsetra rannsókn hjá sjúklingum með FL sem svarar ekki meðferð eða bakslag hefur komið fram samkvæmt flokkun WHO frá 2016.

Sjúklingar sem voru tækir í rannsóknina voru ≥ 18 ára með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð eftir 2 eða fleiri fyrri meðferðir. Fyrri meðferð þurfti að vera með and-CD20 einstofna mótefni í samsetningu með alkýlandi efni (and-CD20 mótefni sem stakt lyf taldist ekki kjörin meðferð). Sjúklingar með stöðugan sjúkdóm (án bakslags) > 1 ár frá því að síðustu meðferð var lokið voru ekki tækir. Sjúklingar með eitilfrumkrabbamein í miðtaugakerfi (CNS), sögu um samgena stofnfrumufræðslu (SCT) eða fyrri and-CD19 CAR meðferð eða aðra fyrri meðferð með erfðabreyttum T-frumum, fengu ekki að taka þátt. Sjúklingar með sögu um raskanir í miðtaugakerfi (svo sem flog eða blóðþurrð í heila), útfallsbrot hjarta sem var minna en 50% eða minni súrefnismettun en 92% í eðlilegu andrúmslofti, eða sjálfnæmissjúkdóm sem kallaði á altæka ónæmisbælingu gátu ekki tekið þátt. Sjúklingar með virkar eða alvarlegar sýkingar og sjúklingar með FL af stigi 3b voru útilokaðir. Raunlengdar eftirfylgni var 25,9 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 44,3 mánuðir, enn yfirstandandi). Samantekt á lýðfræðilegum þáttum er í töflu 7.

Við fyrstu greiningu voru samtals 122 sjúklingar með FL þátttakendur (þ.e. *sem gengust undir hvítfrumusöfnun*), m.a. 75 sjúklingar sem fengu 3 eða fleiri fyrri meðferðir. Á tímabilinu milli þess þegar söfnun upplýsinga var hætt í fyrstu greiningunni og söfnun upplýsinga í 24-mánaða eftirfylgnigreiningunni var hætt, voru ekki fleiri sjúklingar með FL skráðir eða meðhöndlaðir með Yescarta.

Tafla 7: Samantekt á lýðfræðilegum þáttum fyrir FL sjúklinga í ZUMA-5 (24-mánaða greining)

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumusöfnun (N = 122)	Allir sem gengust undir hvítfrumusöfnun í ≥ 3 meðferðum (N = 75*)
<i>Aldur (ár)</i>		
Miðgildi (lágmark, hámark)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30%	31%
Karlar	60%	63%
<i>Kynþáttur</i>		
Hvítir	93%	93%
Asískir	2%	4%
Svartir	2%	1%
<i>ECOG skor</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
Mikil æxlisbyrði samkvæmt GELF viðmiði	52%	57%
Miðgildi fyrir fjölda fyrri meðferða (lágmark, hámark)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Sjúklingar sem höfðu ekki svarað ≥ 2 fyrri meðferðum	30%	24%
Sjúklingar með sjúkdóm af stigi III/IV	86%	86%
Sjúklingar sem höfðu áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu	25%	29%
Fyrri meðferð með PI3K hemli	26%	40%
Tími fram að bakslagi frá fyrstu samsettu and-CD20 krabbameinslyfjameðferð < 24 mánuðir	54%	51%

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

* Allir sjúklingar með staðbundna staðfesta greiningu, þ.m.t. 60 sjúklingar með miðlægt staðfesta greiningu. Fjöldi sjúklinga sem gengust undir hvítfrumusöfnun (n = 75) og sem fengu meðferð (n = 73).

Yescarta var gefið sem stakt innrennsli í markskammtinum 2×10^6 and-CD19 CAR T frumur/kg eftir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð sem nam 500 mg/m^2 af sýklófosfamíði í bláæð og 30 mg/m^2 af flúdarabíni í bláæð, hvort tveggja gefið á dögum 5, 4 og 3 fyrir notkun Yescarta. Allir sjúklingar voru lagðir inn á sjúkrahús til eftirlits í a.m.k. 7 daga eftir innrennslið með Yescarta. Gjöf og eftirlit með Yescarta var sambærilegt í ZUMA-5 og ZUMA-1.

Fyrsta greiningin fór fram þegar a.m.k. 80 skráðir sjúklingar með FL voru með eftirfylgni í minnst 12 mánuði frá fyrsta mati svörunar. Megin endapunkturinn var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR). Aukalegir endapunktar voru m.a. hlutfall fullrar svörunar (CR), var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og full svörun (CR) hjá sjúklingum sem fengu 3 eða fleiri fyrri meðferðir, lengd svörunar (DOR), heildarlífur (OS) og lífur án versunar sjúkdóms (PFS) og tilvik aukaverkana. Þrír af þeim 122 sjúklingum með FL sem voru skráðir til þátttöku við fyrstu greiningu fengu ekki meðferð, aðallega vegna þess að þeir voru ekki tækir, fengu fulla svörun eða voru dánir áður en meðferðin hófst.

Gerð var 24 mánaða eftirfylgnigreining þegar a.m.k. 80 sjúklingar með FL fengu minnst 24 mánaða eftirfylgni eftir innrennsli.

Hvað varðar 24 mánaða eftirfylgnigreininguna, gengust engir sjúklingar til viðbótar undir hvítfrumusöfnun eða fengu meðferð með Yescarta. Enginn framleiðslugalli kom fram. Miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun þar til lyfið var tilbúið var 12 dagar (á bilinu: 10 til 37 dagar), miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun þar til lyfið var gefið var 17 dagar (á bilinu: 13 til 72 dagar) og miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun þar til Yescarta innrennsli var gefið var 27 dagar (á bilinu: 19 til 330 dagar). Miðgildi skammts var $2,0 \times 10^6$ and-CD19 CAR T frumur/kg.

Þegar söfnun upplýsinga í fyrstu greiningu var hætt, voru 122 sjúklingar með FL skráðir. Hjá þeim 75 sjúklingum með FL sem voru skráðir og fengu 3 eða fleiri meðferðir var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) 91% og tíðni fullrar svörunar (CR) 77%.

24 mánaða eftirfylgnigreiningin var gerð hjá 122 skráðum sjúklingum með FL og 119 þessara sjúklinga fengu meðferð með Yescarta. Meðal 122 skráðra sjúklinga með FL höfðu 75 fengið 3 eða fleiri fyrri meðferðir, þar sem hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) var 91% og tíðni fullrar svörunar (CR) var 77%. Miðgildi tíma fram að svörun var 1 mánuður (á bilinu: 0,8 til 3,1 mánuðir), miðgildi á lengd svörunar (DOR) var 38,6 mánuðir og hlutfall þeirra sem svöruðu og voru áfram með svörun var 62% eftir 24 mánuði. Tuttugu og níu af 75 sjúklingum með FL sem fengu 3 eða fleiri fyrri meðferðir náðu hlutasvörun (PR) í upphafi, 19 þeirra náðu síðar fullri svörun (CR). Greining undirhópa náði m.a. til þáttanna hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð (88%), FLIPI skor ≥ 3 (94%), mikil æxlisbyrði (91%), framgangur sjúkdóms innan 24 mánaða frá fyrstu ónæmismeðferð (89%) og fyrri meðferð með PI3K hemli (90%). Lykil verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með FL sem fengu 3 eða fleiri fyrri meðferðir eru teknar saman í töflu 8.

Tafla 8. Samantekt verkunarniðurstaðna fyrir alla sjúklinga með FL skráða í ZUMA-5 sem höfðu fengið 3 eða fleiri meðferðir (24 mánaða greining)

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumusöfnun (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95% CI]	91% (82; 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
Lengd svörunar ^b , miðgildi í mánuðum [95% CI] (bil)	38,6 (24,7; NE) (0,0; 38,6)
Viðvarandi svörun (n)	42
Tíðni samfellds sjúkdómshlés ^{b%} [95% CI]	
12 mánaða	79,5(67,2; 87,6)
18 mánaða	75,5 (62,5; 84,6)
24 mánaða	67,6 (52,7; 78,7)

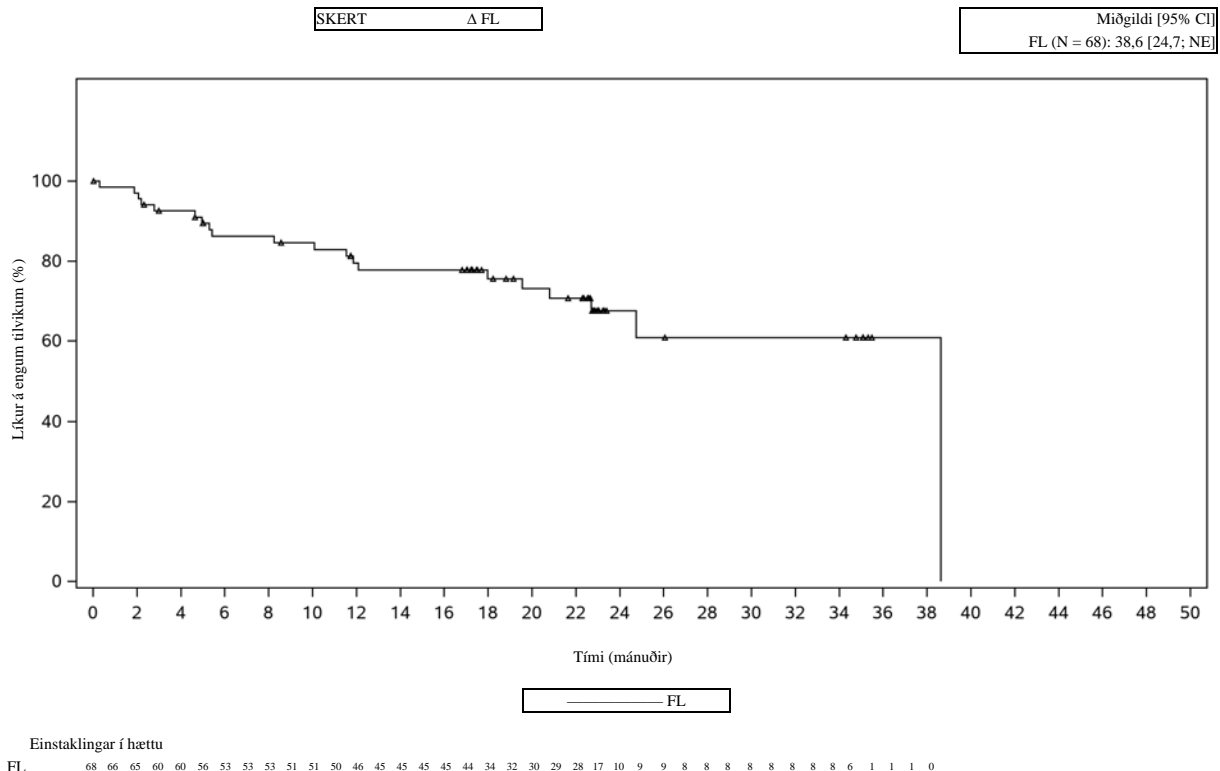
CI, öryggisbil; CR full svörun; ITT, meðferðarþýði; NE, ekki hægt að meta (náðist ekki, *not estimable*); ORR, hlutlægt svörunarhlutfall; CR, full svörun; PR, hlutasvörun

a. Samkvæmt flokkun International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014), samkvæmt mati Independent Radiology Review Committee

b. Mælt frá degi fyrstu hlutlægrar svörunar fram að degi framgangs sjúkdóms eða dauðsfalli

* Allir sjúklingar með staðbundna staðfesta greiningu, þ.m.t. 60 sjúklingar með miðlægt staðfesta greiningu. Fjöldi sjúklinga sem gengust undir hvítfrumusöfnun (n = 75) og sem fengu meðferð (n = 73).

Mynd 4. Kaplan Meier lengd svörunar (DOR) hjá öllum sem gengust undir hvítfrumusöfnun, sjúklingum með hlutlæga svörun (sjúklingar með FL sem fengu 3 eða fleiri fyrri meðferðir, 24 mánaða greining, óháð matsnefnd)



CI, öryggisbil; NE, ekki hægt að meta.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Yescarta hjá einum eða fleiri undirhópum barna við við meðferð á æxlisvexti þroskaðra B-frumna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Yescarta inniheldur samgena T-frumur úr mönnum. Þau umbrotsefni sem búist er við eru dæmigerðar afurðir frumuniðurbrots vegna eðlilegra úthreinsunarferla frumu. Af þeim sökum er gert ráð fyrir að CAR T-frumurnar sem gefnar voru með innrennsli hreinsist út með tímanum.

Frumubundin lyfjahlvörf

Eftir Yescarta innrennsli sýndu and-CD19 CAR T frumur í upphafi hraða frumufjölgun sem dvínaði í kjölfarið í átt að upphafsgildi eftir 3 mánuði. Hámarksgildi and-CD19 CAR T frumna kom fram á fyrstu 7 til 14 dögum frá því daginn eftir innrennsli með Yescarta. Aldur (á bilinu 21 til 80 ára) og kyn höfðu engin marktæk áhrif á AUC og hámarksgildi Yescarta.

Hjá sjúklingum í ZUMA-1 var miðgildi hámarksgildis and-CD19 CAR T-frumna í blóðinu 38,3 frumur/ μ l (á bilinu: 0,8 til 1513,7 frumur/ μ l), sem lækkaði í miðgildi sem nam 2,1 frumum/ μ l eftir 1 mánuð (á bilinu: 0 til 167,4 frumur/ μ l) og í miðgildi sem nam 0,4 frumum/ μ l eftir 3 mánuði (á bilinu: 0 til 28,4 frumur/ μ l) eftir innrennsli með Yescarta. Hjá sjúklingum í ZUMA-7 var miðgildi hámarksgildis and-CD19 CAR T-frumna í blóði 25,84 frumur/ μ l (á bilinu: 0,04 til 1.173,25 frumur/ μ l) sem minnkaði að upphafsgildi hjá sjúklingum sem hægt var að meta eftir 3 mánuði (0,35 frumur/ μ l; á bilinu 0,00 til 28,44 frumur/ μ l) en var enn greinanlegt hjá 12 af 30 sjúklingum sem hægt var að meta þangað til 24 mánuðum eftir meðferð.

Hjá sjúklingum í ZUMA-5 með FL var miðgildi hámarksgildis and-CD19 CAR T-frumna í blóðinu 37,6 frumur/μl (á bilinu: 0,5 til 1415,4 frumur/μl). Miðgildi tíma fram að hámarksgildi and-CD19 CAR T-frumna í blóðinu var 8 dagar eftir innrennsli (á bilinu: 8 til 371 dagar). Eftir 3 mánuði lækkuðu gildi and-CD19 CAR T-frumna í næstum upphafsgildi í miðgildi sem nam 0,3 frumur/μl (á bilinu: 0 til 15,8 frumur/μl).

Hjá sjúklingum í ZUMA-1 var fjöldi and-CD19 CAR T frumna í blóðinu í jákvæðu samhengi við hlutlægt svörunarhlutfall (CR eða PR). Miðgildi hámarksgildis fyrir and-CD19 CAR T frumur hjá öllum sem svöruðu meðferð (N = 71) var 216% hærra en sambærileg gildi hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð (N = 25) (43,6 frumur/μl samanborið við 20,2 frumur/μl). Miðgildi AUC₀₋₂₈ hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð (N = 71) var 253% af sambærilegum gildum hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð (N = 25) (562 dagar × frumur/μl samanborið við 222 dagar × frumur/μl).

Hjá sjúklingum í ZUMA-7 var fjöldi and-CD19 CAR T frumna í blóðinu í jákvæðu samhengi við hlutlægt svörunarhlutfall (CR eða PR). Miðgildi hámarksgildis fyrir and-CD19 CAR T frumur hjá öllum sem svöruðu meðferð (n=142) var um 275% hærra en sambærileg gildi hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð (n=20) (28,9 frumur/μl samanborið við 10,5 frumur/μl). Miðgildi AUC₀₋₂₈ hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð (n=142) var um 417% hærra en sambærileg gildi hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð (n=20) (292,9 dagar × frumur/μl samanborið við 70,1 dagar × frumur/μl).

Hjá sjúklingum með FL í ZUMA-5 var miðgildi hámarksgildis and-CD19 CAR T-frumna hjá þeim sem fengu svörun (n = 112) samanborið við hjá þeim sem ekki fengu svörun (n = 5) 38,0 frumur/μl og 31,3 frumur/μl, í þessari röð. Miðgildi AUC₀₋₂₈ hjá þeim sem fengu svörun samanborið við hjá þeim sem ekki fengu svörun var 454,8 frumur/μl•dagar og 247,1 fruma/μl•dagar, í þessari röð.

Rannsóknir á Yescarta hjá sjúklingum með skerta lifrar- og nýrnastarfsemi voru ekki gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Yescarta inniheldur erfðabreyttar T frumur manna og því liggja ekki fyrir nein dæmigerð *in vitro* próf, *ex vivo* líkön eða *in vivo* líkön til þess að útskýra nákvæmlega eiginleika lyfsins sem unnið er úr efni frá mönnum með tilliti til eiturverkana. Því hafa hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum í tengslum við lyfjapróun ekki verið framkvæmdar.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðaeefni með Yescarta.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til að meta áhrif Yescarta á frjósemi, æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cryostor CS10 (inniheldur DMSO)
Natríumklóríð
Albúmín úr sermi manna

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

1 ár.

Stöðugleiki Yescarta eftir að það hefur þiðnað algjörlega varir allt að 3 klst. við stofuhita (20°C til 25°C). Hins vegar verður að hefja innrennslið með Yescarta innan 30 mínútna eftir að það hefur þiðnað algjörlega og heildar innrennslistíminn skal ekki vera lengri en 30 mínútur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Yescarta verður að geyma í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) og þarf að haldast frosinn þar til sjúklingur er tilbúinn til meðferðar til þess að tryggja að lífvænlegar, lifandi samgena frumur séu aðgengilegar fyrir gjöf sjúklings. Þítt lyf má ekki frysta aftur.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Frustigeymslupoki úr etýlenvínýlasetati með innsiglaðri aukaslöngu og tveimur tiltækum ástungstöðum, sem inniheldur um það bil 68 ml af frumuördreiflu.

Einum frystigeymslupoka er pakkað sér í flutningshylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Geislun gæti gert lyfið óvirkt.

Varúðarráðstafanir áður en lyfið er handleikið og gefið

Flytja verður Yescarta innan stofnunarinnar í lokuðum, óbrjótanlegum og lekaheldum ílátum.

Lyfið inniheldur frumur úr blóði manna. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Yescarta eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (vera með hanska og hlífðargleraugu) til þess að forðast að smitsjúkdómar berist á milli.

Undirbúningur fyrir gjöf

- Sannreynið að auðkenni sjúklingsins (ID) sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á hylkinu utan um Yescarta.
- Ekki má taka Yescarta innrennslispokann úr málmhylkinu ef upplýsingarnar á sérstakri áletrun fyrir sjúkling samræmast ekki tilætluðum sjúklingi.
- Þegar búið er að staðfesta auðkenni sjúklings, takið Yescarta innrennslispokann úr málmhylkinu.
- Athugið hvort sjúklingaupplýsingarnar á áletrun málmhylkisins samsvari þeim sem eru á áletruninni á innrennslispokanum.
- Skoðið innrennslispokann og gangið úr skugga um að ílátið sé alveg heilt áður en lyfið er þítt. Ef innrennslispokinn er ekki alveg heill, fylgið staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum (eða hafið tafarlaust samband við Kite).

Lyfið þítt

- Setjið innrennslispokann í annan poka.
- Þíðið Yescarta við u.þ.b. 37°C, annaðhvort í vatnsbaði eða með þurri þíðingaraðferð þar til engan ís er lengur að sjá í innrennslispokanum. Blandið innihaldi innrennslispokans varlega til þess að losa sundur frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru enn til staðar, haldið áfram að blanda varlega innihaldi innrennslispokans. Litlir frumuklumpar ættu að losna sundur við

varfærna blöndun í höndunum. Yescarta má ekki þvo, þeyta og/eða leysa upp aftur í nýju burðarefni fyrir innrennsli. Þíðing tekur u.þ.b. 3 til 5 mínútur.

- Þegar búið er að þíða Yescarta er það stöðugt við stofuhita (20°C - 25°C) í allt að 3 klst. Samt sem áður verður að hefja innrennslið innan 30 mínútna frá því að þíðingu er lokið.

Lyfjagjöf

- Ekki má nota hvítfrumueyðandi síu.
- Tocilizumab og neyðarbúnaður verða að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið og meðan á eftirlitstímabilinu stendur. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verða önnur úrræði en notkun tocilizumabs að vera tiltæk til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni fyrir innrennsli.
- Yescarta er eingöngu til samgena notkunar.
- Auðkenni sjúklings verður að vera það sama og það sem kemur fram á Yescarta innrennslispokanum.
- Mælt er með að nota miðlægan bláæðalegg við gjöf Yescarta.
- Skola verður slöngur með smitsæfðri natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) innrennslislausn áður en innrennsli er hafið.
- Gefa verður allt innihald Yescarta innrennslispokans innan 30 mínútna, annaðhvort með sjálfrennsli (gravity) eða skammtadælu (peristaltic pump).
- Hristið innrennslispokann varlega meðan á Yescarta innrennslinu stendur til þess að koma í veg fyrir myndun klumpa.
- Þegar allt innihald innrennslispokans hefur verið gefið með innrennsli verður að skola innrennslispokann og slöngurnar með sama innrennslisraða með 10 til 30 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn með skolun í öfuga átt til þess að tryggja að allt magnið af Yescarta hafi verið gefið.

Ráðstafanir við útsetningu fyrir slysi

Við útsetningu fyrir slysi á að fylgja staðbundnum reglum um meðferð efna sem unnin eru úr mönnum. Sótthreinsa þarf vinnufleti og efni sem hafa komist í snertingu við Yescarta með viðeigandi sótthreinsiefni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Meðhöndla verður og farga öllu ónotuðu lyfi og efni sem hefur verið í snertingu við Yescarta (föstum og fljótandi úrgangi) í samræmi við staðbundnar reglur um förgun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1299/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. júlí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Lykilatriði:

Aðgengi að tocilizumabi og fullgilding stofnunar

Markaðsleyfishafinn verður að tryggja að sjúkrahús og meðferðarstofnanir þeim tengdum sem afgreiða Yescarta séu hæf til þess í samræmi við samþykktu eftirlitsskylda dreifingaráætlun með því að:

- tryggja að tafarlaus aðgangur sé á staðnum að einum skammti af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling áður en Yescarta er gefið. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að aukaskammti af tocilizumabi innan 8 klukkustunda eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, verður markaðsleyfishafi að ganga úr skugga um að viðeigandi önnur úrræði í stað notkunar tocilizumabs við meðferð á cýtókínlosunarheilkenni séu tiltæk.
- tryggja að heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings hafi lokið fræðsluáætluninni.
- sem hluti af þjálfuninni fyrir fullgildingu stofnunarinnar, tryggja að heilbrigðisstarfsmenn séu upplýstir um að hafa skuli samband við markaðsleyfishafa til að fá leiðbeiningar um söfnun og prófun æxlissýna þegar fram kemur síðkominn illkynja sjúkdómur sem á uppruna í T-frumum.

Fræðsluáætlun - Áður en Yescarta er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi um innihald og uppsetningu fræðsluefnisins við lyfjafirvöld viðkomandi ríkis.

Fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að allir heilbrigðisstarfsmenn sem áætlað er að ávísi, afhendi og gefi Yescarta í hverju aðildarríki þar sem Yescarta er markaðssett fái afhent leiðbeiningarskjal til að:

- auðvelda greiningu á cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi
- auðvelda meðferð á cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi
- tryggja fullnægjandi eftirlit með cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi
- auðvelda miðlun á viðeigandi upplýsingum til sjúklinga
- tryggja að tilkynnt sé um aukaverkanir á fullnægjandi og viðeigandi hátt
- tryggja að minnst einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling sé fáanlegur á staðnum áður en sjúklingur er meðhöndlaður; í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, skal tryggja að önnur viðeigandi úrræði til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni séu tiltæk.

Fræðsluáætlun fyrir sjúklinga

Til að upplýsa og útskýra fyrir sjúklingum

- áhættuna af cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi, sem tengjast Yescarta
- nauðsyn þess að tilkynna meðferðarlækninum tafarlaust um einkennin
- nauðsyn þess að vera í nálægð við staðinn þar sem Yescarta var gefið í a.m.k. 4 vikur eftir innrennsli Yescarta
- nauðsyn þess að hafa öryggiskort fyrir sjúklinga alltaf meðferðis

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta öryggisupplýsingarnar, þ.m.t. langtímaöryggi hjá sjúklingum með illkynja B-eitilfrumusjúkdóma sem meðhöndlaðar eru með axicabtagene ciloleucel eftir markaðssetningu, skal umsækjandi framkvæma og leggja fram rannsókn á grundvelli skráningar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uppfærsla á skýrslum: Árlegar öryggisskýrslur og 5 árlegar bráðabirgðaskýrslur • Lokaskýrsla rannsóknarinnar: júní 2043

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR (HYLKI)

1. HEITI LYFS

Yescarta, $0,4 - 2 \times 10^8$ frumur innrennslislyf, ördreifa axicabtagene ciloleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T frumur sem breytt er með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir and-CD19 CD28/CD3-zeta blendingsmótefnaviðtaka (CAR) með markskammti sem nemur 2×10^6 and-CD19 CAR-jákvæðum lífvænlegum T frumum/kg.
Lyfið inniheldur frumur upprunnar úr mönnum

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Cryostor CS10 (inniheldur DMSO), albúmín manna, natríumklóríð. Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa
Einn innrennslispoki.
Innihald: u.þ.b. 68 ml af frumuördreifunni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki geisla
Blandið innihald þess varlega meðan lyfið þiðnar.
EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.
STOPP. Staðfestið auðkenni sjúklings áður en innrennslislyfið hefst.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ≤ -150 °C.
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur frumur úr blóði manna. Fargið í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð ónotaðra lyfja og úrgangs og meðferð úrgangsefna úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1299/001

13. LOTUNÚMÉR, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lotunr.:
Kite auðkenni sjúklings:
Annað auðkenni sjúklings:
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:
SEC:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Yescarta, $0,4 - 2 \times 10^8$ frumu innrennslislyf, ördreifa axicabtagene ciloleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lotunr.:
Kite auðkenni sjúklings:
Annað auðkenni sjúklings:
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Einn innrennslispoki.
Innihald: u.þ.b. 68 ml af frumuördreifunni.

6. ANNAÐ

Einungis til samgena notkunar.
Staðfestið auðkenni sjúklings.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yescarta, 0,4 – 2 × 10⁸ frumu innrennslislyf, ördreifa axicabtagene ciloleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Læknirinn afhendir þér öryggiskort fyrir sjúklinga. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum á því.
- Sýndu lækninum eða hjúkrunarfræðingnum öryggiskortið þegar þú heimsækir þau eða ef þú ferð á sjúkrahús.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Yescarta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Yescarta
3. Hvernig gefa á Yescarta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yescarta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Yescarta og við hverju það er notað

Yescarta er genameðferðarlyf sem er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með ágengt dreift B-stórfrumueitilæxli (DLBCL), frumkomið stórfrumu B-eitilfrumukrabbamein í miðmæti (PMBCL) og hnútótt eitilæxli (follicular lymphoma (FL)) sem koma fram í eitlavef (hluta ónæmiskerfisins) og hafa áhrif á tegund hvítra blóðfrumna sem kallast B-eitilfrumur og önnur líffæri líkamans. Of mikill fjöldi þessara óeðlilegu hvítu blóðfrumna safnast upp í líkamsvef og þetta er ástæðan fyrir þeim einkennum sem þú kannt að finna fyrir.

Lyfið er útbúið sérstaklega fyrir þig sem stök lyfjagjöf með þínum eigin hvítu blóðfrumum sem búið er að breyta.

Hvernig Yescarta virkar

Hvítu blóðkornin eru tekin úr blóðinu þínu og þeim er erfðabreytt þannig að þau beinist gegn krabbameinsfrumunum í líkamanum. Þegar Yescarta er gefið með innrennsli í blóðið drepa breyttu hvítu blóðkornin krabbameinsfrumurnar.

2. Áður en byrjað er að gefa Yescarta

Þú mátt ekki fá Yescarta:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir axicabtagene ciloleucel eða einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú getur ekki fengið meðferð sem kallast eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, sem dregur úr fjölda hvítra blóðfrumna í blóði (sjá einnig kafla 3, Hvernig gefa á Yescarta).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Yescarta er gert úr þínum eigin hvítu blóðfrumum og má aðeins gefa þér (samgena notkun).

Áður en þú færð Yescarta skalt þú að láta lækinn vita ef þú:

- ert með vandamál tengd taugakerfinu (svo sem flog, slag eða minnistap).
- ert með nýrnakvilla.
- ert með lág blóðfrumugildi (blóðfrumutalning).
- hefur fengið stofnfrumuígræðslu á síðustu 4 mánuðum.
- er með einhverja lungna-, hjarta- eða blóðþrýstingskvilla (lækkaður eða hækkaður).
- ert með einkenni um hýsilsótt (graft versus host disease). Þetta gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkamann og veldur einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum.
- tekur eftir því að einkenni krabbameinsins versna. Ef þú ert með eítílfrumukrabbamein geta einkennin verið hiti, slappleiki, nætursviti, skyndilegt þyngdartap.
- ert með sýkingu. Sýkingin verður meðhöndluð áður en Yescarta innrennslið er gefið.
- hefur verið með lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV sýkingu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú færð Yescarta. Læknirinn gæti þurft að annast þig sérstaklega meðan á meðferð með Yescarta stendur.

Prófanir og athuganir

Áður en þú færð Yescarta mun læknirinn:

- Athuga lungun, hjartað, nýrun og blóðþrýstinginn.
- Leita að teiknum um sýkingar eða bólgur og ákveðið hvort þú þurfir meðhöndlun áður en þú færð Yescarta.
- Athuga hvort krabbameinið sé að versna.
- Leita að teiknum um hýsilsótt sem getur komið fram eftir ígræðslu. Það gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkamann, sem veldur einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóði í hægðum.
- Athuga blóðið með tilliti til þvagsýru og þess hversu margar krabbameinsfrumur eru í blóðinu. Þetta sýnir hvort þú sért í aukinni hættu á að fá sjúkdóm sem kallast *axlislýsuheilkenni*. Þú gætir fengið lyf til að koma í veg fyrir sjúkdóminn.
- Athuga hvort lifrabólga B, lifrabólga C eða HIV sýking sé til staðar.
- Athuga hvort þú hafir fengið bólusetningu á síðustu 6 vikum eða hvort þú ætlir að fá bólusetningu á næstu mánuðum.
- Athuga hvort þú hafir áður fengið meðferð sem binst próteini sem kallast CD19.

Í sumum tilfellum getur verið að það sé ekki hægt að veita fyrirhugaða meðferð með Yescarta. Ef innrennsli með Yescarta er seinkað um meira en 2 vikur eftir að þú færð eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð getur verið að þú þurfir að fá meiri krabbameinslyfjameðferð (sjá einnig kafla 3, Hvernig gefa á Yescarta).

Eftir að þú hefur fengið Yescarta

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust eða fáðu tafarlaust neyðaraðstoð ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- Kuldahrollur, veruleg þreyta, slappleiki, sundl, höfuðverkur, hósti, mæði eða hraður hjartsláttur, sem geta verið einkenni um sjúkdóm sem kallast *cýtókinlosunarheilkenni*. Mældu hitann tvisvar á dag í 3 til 4 vikur eftir meðferð með Yescarta. Ef þú ert með háan hita skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Flog, skjálfti, talerfiðleikar eða óskýrt tal, meðvitundarleysi eða skert meðvitund, rugl og vistarfíring, skortur á jafnvægi eða samhæfingu
- Hiti (t.d. yfir 38 °C hiti), sem getur verið einkenni sýkingar
- Veruleg þreyta, slappleiki og mæði, sem geta verið einkenni um skort á rauðum blóðfrumum
- Aukin tilhneiging til að fá blæðingu eða mar, sem getur verið einkenni um lítinn fjölda blóðfrumna sem kallast blóðflögur

- Pokusjón, sjóntap eða tvísýni, talerfiðleikar, máttleysi eða klunnalegar hreyfingar hand- eða fótleggjar, breytingar á göngulagi eða jafnvægistruflanir, persónuleikabreytingar, breytingar á hugsun, minni og áttun sem leiðir til ringlunar. Þetta geta allt verið einkenni alvarlegs og hugsanlega banvæns sjúkdóms í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML-heilabólga). Þessi einkenni geta komið fram nokkrum mánuðum eftir lok meðferðar og þau koma venjulega hægt og smám saman fram á nokkrum vikum eða mánuðum. Það er mikilvægt að ættingjar þínir og umsjónaraðilar séu einnig meðvitaðir um þessi einkenni þar sem þeir geta tekið eftir einkennum sem þú gerir þér ekki grein fyrir.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Læknirinn mun framkvæma blóðfrumutalningu reglulega, þar sem dregið getur úr fjölda blóðfrumna og annarra blóðhluta.

Verið getur að þú verðir beðin(n) um að upplýsingar um þig séu færðar í skrá í a.m.k. 15 ár til að öðlast betri skilning á langtímaáhrifum Yescarta.

Þú mátt ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Börn og unglingar

Yescarta má ekki nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára vegna þess að Yescarta hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Yescarta

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Áður en þú færð Yescarta skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur lyf sem veikja ónæmiskerfið svo sem barkstera, þar sem slík lyf geta truflað verkun Yescarta.

Einkum er mikilvægt að þér séu ekki gefin ákveðin bóluefni sem kallast lifandi bóluefni:

- Sex vikum áður en þú færð skammtíma krabbameinslyfjameðferðina (sem kallast eartilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð) til að undirbúa líkamann fyrir Yescarta frumurnar.
- Meðan á meðferð með Yescarta stendur
- Eftir meðferð á meðan ónæmiskerfið er að jafna sig.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú þarft einhverjar bólusetningar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað. Það er vegna þess að ekki er þekkt hvaða áhrif Yescarta hefur á konur á meðgöngu eða sem eru með barn á brjósti og það getur haft skaðleg áhrif á ófædda barnið eða barn sem er á brjósti.

- Ef þú ert þunguð eða ef þú heldur að þú sért þunguð eftir að hafa fengið meðferð með Yescarta, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.
- Þungunarpróf verður framkvæmt áður en meðferðin er hafin. Yescarta má aðeins gefa ef niðurstöðurnar sýna að þú sért ekki þunguð.

Ræddu meðgöngu við lækninn ef þú hefur fengið Yescarta.

Akstur og notkun véla

Sumir einstaklingar kunna að finna fyrir þreytu, sundli eða einhverjum skjálfta eftir gjöf Yescarta. Þess vegna skaltu ekki aka eða nota stórar vélar fyrr en a.m.k. 8 vikum eftir innrennslið eða þar til læknirinn segir að þú hafir náð fullum bata.

Yescarta inniheldur natríum, dímetýl súlfoxíð (DMSO) og gentamícínleifar

Lyfið inniheldur 300 mg af natríum (megin innihaldsefnið í matar-/borðsalti) í hverjum innrennslisþoka. Þetta jafngildir 15% af ráðlögðum hámarks dagsskammti af natríum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur DMSO og gentamícínleifar sem geta valdið svæsum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig gefa á Yescarta

Yescarta er alltaf gefið af heilbrigðisstarfsmanni. Það er gefið með dreypi (innrennsli) í bláæð.

- Þar sem Yescarta er búið til úr þínum eigin hvítu blóðfrumum verður frumunum safnað hjá þér til þess að unnt sé að búa til lyfið. Læknirinn tekur svolítið af blóðinu þínu með því að nota hollegg sem komið er fyrir í bláæð (aðferð sem kallast hvítfrumusöfnun). Svólítið af hvítum blóðfrumum eru fjarlægðar úr blóðinu og afgangurinn af blóðinu er gefinn aftur í bláæðina. Þetta getur tekið 3 til 6 klst. og gæti þurft að endurtaka.
- Hvítu blóðfrumurnar eru síðan sendar í burtu til að hægt sé að búa til Yescarta. Venjulega tekur það u.þ.b. 3 til 4 vikur að fá Yescarta meðferðina en tíminn getur verið breytilegur.

Önnur lyf sem gefin eru áður en Yescarta meðferðin er hafin

Hugsanlegt er að þér verði gefin önnur lyf 30 til 60 mínútum áður en Yescarta er gefið. Þetta er til að koma í veg fyrir innrennslisviðbrögð og hita. Þessi lyf geta m.a. verið:

- Parasetamól.
- Andhistamín eins og dífenhýdramín.

Áður en þú færð Yescarta færðu önnur lyf á borð við eitilfrumueyðandi krabbameinslyf, sem gera breyttu hvítu blóðfrumunum í Yescarta kleift að fjölga sér í líkama þínum þegar þér er gefið lyfið.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu ganga vandlega úr skugga um að um þitt lyf sé að ræða.

Hvernig Yescarta er gefið

Yescarta er alltaf gefið af lækni á viðurkenndri meðferðarstofnun.

- Yescarta er gefið í stökum skammti.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu gefa þér stakt innrennsli með Yescarta í gegnum hollegg sem settur er í bláæð (innrennsli í bláæð) í u.þ.b. 30 mínútum.
- Yescarta er erfðabreytt útgáfa af hvítu blóðkornunum þínum. Heilbrigðisstarfsmaðurinn sem hefur umsjón með meðferðinni þinni mun þess vegna gera viðeigandi ráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til að forðast að smitsjúkdómar berist á milli og mun fylgja leiðbeiningum á hverjum stað um meðhöndlun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum við þrif eða við förgun búnaðar sem hefur komist í snertingu við lyfið.

Þú þarft að fá innrennslið með Yescarta á fullgildri meðferðarstofnun og útskrifast ekki fyrr en læknirinn telur öruggt fyrir þig að fara heim.

Læknirinn framkvæmir hugsanlega blóðrannsóknir til þess að fylgjast með aukaverkunum.

Eftir að Yescarta er gefið

- Þú verður að halda þig nálægt sjúkrahúsi eins og læknirinn hefur mælt fyrir um í a.m.k. 4 vikur eftir að þú fékkst Yescarta. Læknirinn mun ráðleggja þér að fara aftur á sjúkrahúsið daglega í a.m.k. 7 daga og mun íhuga hvort þú þurfir að leggjast inn á sjúkrahús fyrstu 7 dagana eftir innrennslið. Það er til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferðin sé að virka og hjálpað þér ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

Ef þú getur ekki mætt þegar þú átt tíma

Hringdu í lækninn eða fullgilda heilbrigðisstofnun um leið og þú getur til þess að fá annan tíma.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Yescarta getur valdið aukaverkunum á ónæmiskerfið eða taugakerfið. Yescarta getur einnig aukið hættuna á að þú fái sýkingu. Þessar aukaverkanir geta reynst alvarlegar eða lífshættulegar og geta leitt til dauða.

Látið lækninn vita tafarlaust um allar aukaverkanir eftir að þér er gefið Yescarta, vegna þess að þú gætir þurft að fá bráðameðferð:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti, kuldaþrollur, lækkaður blóðþrýstingur sem getur valdið einkennum á borð við sundl eða vönkun, hraður hjartsláttur, óreglulegur hjartsláttur (hraðtaktur), lágt súrefnisgildi í blóði sem getur leitt til mæði eða öndunarerfiðleika. Þetta geta verið einkenni um alvarlegt ástand sem nefnist cýtókínlosunarheilkenni.
- Meðvitundarleysi eða skert meðvitund, rugl eða óskýr hugsun, minnisleysi, talerfiðleikar eða óskýrt tal, erfiðleikar að skilja tal vegna truflana á heilastarfsemi (heilakvilli). Önnur einkenni geta m.a. verið ósjálfráður skjálfti, skyndilegt rugl ásamt uppnámi, vistarfíring, ofskynjanir eða skapstyggð (óráð), skortur á orku og styrk, vöðvaslappleiki, erfiðleikar með hreyfingar (hreyfiröskun).
- Hitatilfinning, hiti, kuldaþrollur eða hrollur sem getur bent til sýkingar (þ.m.t. bakteríu- eða veirusýking). Sýkingar geta verið vegna óeðlilega fárra hvítra blóðfrumna eða lágra gilda mótefnis sem kallast ónæmisglóbúlín í blóðinu sem hjálpa að verjast sýkingum.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar eru:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Flog (meðal annars flog sem geta verið langvarandi og lífshættuleg).
- Hjartað stöðvast skyndilega og óvænt (hjartastopp) eða hjartabilun.
- Blóðtappar: einkennin geta falið í sér verk í brjósti eða ofarlega í hrygg, öndunarerfiðleika, blóðhósta eða krampakennda verki, þrota í öðrum fótlegg, hita og dökknun húðar í kringum verkjasvæðið.
- Vanhæfni við geta andað sjálf/ur (öndunarbílun).
- Bilun í nýrum sem veldur því að líkaminn safnar vökva.
- Vökvasöfnun í lungum (lungnabjúgur) sem getur leitt til öndunarerfiðleika.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Veruleg altæk bólga með einkennum sem geta verið hiti, útbrot, stækkuð lifur, milta og eitlar.
- Vanstarfsemi minnst tveggja líffæra (t.d. lifur, lungu og nýru) sem þarfnast lækni meðferðar og/eða aðgerða til þess að starfsemin verði eðlileg á ný.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aðrar aukaverkanir með Yescarta.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

-
- Fækkun rauðra blóðfrumna (frumur sem bera súrefni) sem getur valdið verulegri þreytu og skorti á orku.
- Fækkun frumna sem stuðla að blóðstorknun (blóðflagnafæð): einkenni sem geta falið í sér langvarandi blæðingu eða mar.
- Lágt gildi natríums eða fosfats sem kemur fram í blóðprufum.
- Hátt gildi þvagsýru eða blóðsykurs (glúkósi) sem kemur fram í blóðprufum.
- Minnkuð matarlyst.
- Svefnerfiðleikar.

- Höfuðverkur.
- Sundl.
- Hraður hjartsláttur.
- Óreglulegur hjartsláttur.
- Lágur blóðþrýstingur.
- Hár blóðþrýstingur.
- Hósti.
- Ógleði, hægðatregða, niðurgangur, kviðverkur, uppköst.
- Hækkuð gildi lifrarensíma sem koma fram í blóðprufum.
- Húðútbrot eða húðvandamál.
- Vöðva- og liðverkir, bakverkir.
- Vökvi safnast upp í vefjum (bjúgur) sem getur valdið þrota, þyngdaraukningu og minnkuðu þvagmagni.
- Veruleg þreyta.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sveppasýking.
- Breyting á hæfni blóðs til að storkna (storkukvilli): einkenni geta falið í sér mikla eða langvarandi blæðingu eða mar.
- Ofnæmi: einkenni eins og útbrot, ofsakláði, kláði, þroti eða bráðaofnæmi.
- Lág gildi albúmíns, kalíums eða kalsíums sem kemur fram í blóðprufum.
- Vökvaskortur.
- Þyngdartap.
- Kvíði.
- Geðsveiflur.
- Skert stjórn á hreyfingum.
- Máttleysi eða vanhæfni til að hreyfa aðra hlið líkamans sem veldur erfiðleikum við daglegar athafnir eins og að matast eða klæða sig.
- Skert stjórn á hreyfingum andlitsvöða.
- Verkur í höndum eða fótum.
- Vöðvakrampar.
- Breytingar á sjón sem gera erfitt að greina hluti (sjónskerðing).
- Lítið súrefni í blóði.
- Vökvi í kringum lungu (fleiðruvökvi).
- Mæði, öndunarerfiðleikar.
- Nefbólga.
- Munnþurrkur, kyngingarerfiðleikar.
- Hækkað gildi gallrauða sem kemur fram í blóðprufum.
- Innrennslistengd viðbrögð: einkenni eins og sundl eða yfirlíð, hörundsroði, útbrot, kláði, hiti, mæði eða uppköst, kviðverkur og niðurgangur.
- Verkur.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

-
- Lömun allra útlíma.
- Bólga og þroti í mænu sem getur valdið hluta- eða fullri lömun í útlímum og búk.
- Erfiðleikar við að skilja tölur.
- Máttleysi í fótleggjum eða handleggjum.
- Niðurbrot vöðvavefs sem veldur því að vöðvaþræðir ná út í blóðið.

Látið lækninn vita tafarlaust um allar aukaverkanir sem taldar eru upp hér að ofan. Ekki reyna að meðhöndla einkennin sjálf/ur með öðrum lyfjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yescarta

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun flátsins og innrennslispoka á eftir EXP.

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis $\leq -150^{\circ}\text{C}$ þar til lyfið er þítt fyrir notkun. Má ekki frysta aftur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yescarta inniheldur

- Virka innihaldsefnið er axicabtagene ciloleucel. Hver innrennslispoki af Yescarta sem tilheyrir tilteknum sjúklingi inniheldur ördreifufu af and-CD19 CAR T frumum í u.þ.b. 68 ml sem veitir markskammtinn 2×10^6 and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru: Cryostor CS10 (inniheldur DMSO), natríumklóríð, albúmín manna. Sjá kafla 2 „Yescarta inniheldur natríum, dímetýl súlfoxíð (DMSO), og gentamícínleifar“.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.

Lýsing á útliti Yescarta og pakkningastærðir

Yescarta er tær eða ógegnsæ, hvít/rauðleit ördreifa með frumum til innrennslis, sem kemur fyrir í innrennslispoka sem er pakkað sér í málmhylki. Einn innrennslispoki inniheldur um það bil 68 ml af frumuördreifufu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt er að lesa allar leiðbeiningarnar áður en Yescarta er gefið.

Varúðarráðstafanir áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður Yescarta innan stofnunarinnar í lokuðum, óbrjótanlegum og lekaheldum ílátum.

Lyfið inniheldur frumur úr blóði manna. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Yescarta eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (vera með hanska og hlífðargleraugu) til þess að forðast að smitsjúkdómar berist á milli.

Hreinsa verður vinnufleti og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Yescarta í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð úrgangsefnis úr mönnum.

Undirbúningur fyrir gjöf

- Sannreynið að auðkenni sjúklingsins (ID) sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á hylkinu utan um Yescarta.
- Ekki má taka Yescarta innrennslispokann úr málmhylkinu ef upplýsingarnar á sérstakri áletrun fyrir sjúkling samræmast ekki tilætluðum sjúklingi.
- Þegar búið er að staðfesta auðkenni sjúklings, takið Yescarta innrennslispokann úr málmhylkinu.
- Athugið hvort sjúklingaupplýsingarnar á áletrun málmhylkisins samsvari þeim sem eru á áletruninni á innrennslispokanum.
- Skoðið innrennslispokann og gangið úr skugga um að ílátið sé alveg heilt áður en lyfið er þítt. Ef innrennslispokinn er ekki alveg heill, fylgið staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum (eða hafið tafarlaust samband við Kite).

Lyfið þítt

- Setjið innrennslispokann í annan poka.
- Þíðið Yescarta við u.þ.b. 37°C, annaðhvort í vatnsbaði eða með þurri þíðingaraðferð þar til engan ís er lengur að sjá í innrennslispokanum. Blandið innihaldi innrennslispokans varlega til þess að losa sundur frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru enn til staðar, haldið áfram að blanda varlega innihaldi innrennslispokans. Litlir frumuklumpar ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Yescarta má ekki þvo, þeyta og/eða leysa upp aftur í nýju burðarefni fyrir innrennsli. Þíðing tekur u.þ.b. 3 til 5 mínútur.
- Þegar búið er að þíða Yescarta er það stöðugt við stofuhita (20 °C – 25 °C) í allt að 3 klst. Samt sem áður verður að hefja innrennslið innan 30 mínútna frá því að þíðingu er lokið.

Lyfjagjöf

- EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.
- Yescarta þarf að gefa á fullgildri meðferðarstofnun af lækni(um) með reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og þjálfun í gjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá meðferð með Yescarta.
- Tryggið að a.m.k. einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling og neyðarbúnaður sé til reiðu áður en innrennsli er hafið og á meðan sjúklingurinn jafnar sig. Sjúkrahús skulu hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts. Í undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki tiltækt vegna skorts sem skráður er á lista Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjaskort, skal tryggja að önnur viðeigandi úrræði en notkun tocilizumabs til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni séu tiltæk.
- Ganga verður úr skugga um að auðkenni sjúklings sé það sama og það sem kemur fram á innrennslispokanum.
- Yescarta er eingöngu ætlað til samgena notkunar.
- Gefa verður Yescarta með innrennsli í bláæð með innrennslisslöngu sem inniheldur ekki latex og án hvítfrumueyðandi síu innan 30 mínútna, annaðhvort með sjálfrennsli (gravity) eða skammtadælu (peristaltic pump).

- Hristið innrennslispokann varlega meðan á Yescarta innrennslínu stendur til þess að koma í veg fyrir myndun klumpa. Gefa verður allt innihald innrennslispokans.
- Nota verður sæfða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) til þess að fylla slönguna fyrir innrennslisgjöfina og til að skola hana að gjöf lokinni. Þegar búið er að gefa allt magnið af Yescarta verður að skola innrennslispokann með 10 til 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf til að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og mögulegt er með innrennslínu.

Ráðstafanir við útsetningu fyrir slysi

Við útsetningu fyrir slysi á að fylgja staðbundnum reglum um meðferð efna sem unnin eru úr mönnum, sem geta meðal annars falið í sér að skola mengaða húð og fjarlægja mengaðan fatnað. Sótthreinsa þarf vinnufleti og efni sem hafa komist í snertingu við Yescarta með viðeigandi sótthreinsiefni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Meðhöndla verður og farga öllum lyfjaleifum eða úrgangsefni sem hefur verið í snertingu við Yescarta (föstum og fljótandi úrgangi) í samræmi við staðbundnar reglur um förgun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum.