

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 ląstelių infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Yescarta (aksikabtagenas ciloleucelas) yra genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra T ląstelių, *ex vivo* transdukuotų retrovirusiniu vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR), kurį sudaro pelių anti-CD19 vienos grandinės kintamas fragmentas (angl. *single chain variable fragment*, ScFv), susijungęs su CD28 kostimuliuojančiu domenu ir CD3-zeta signaliniu domenu.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Yescarta infuziniame maišelyje yra aksikabtageno ciloleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 chimerinio antigeno receptorių (CAR) teigiamas gyvybingas T ląstelių, koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną infuzinį maišelį, ląstelių infuzinės dispersijos pavidalu, kuriame iš viso yra tikslinė 2×10^6 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių kilogramui kūno svorio dozė (ribos: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ ląstelių/kg), daugiausia gali būti 2×10^8 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, suspenduotų kriogeninio konservavimo tirpale.

Kiekviename infuzijos maišelyje yra maždaug 68 ml infuzinės dispersijos.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename Yescarta infuziniame maišelyje yra 300 mg natrio ir 3,4 ml dimetilsulfoksido (DMSO). Yescarta sudėtyje gali būti gentamicino pėdsakų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Skaidri arba nepermatoma, nuo baltos iki raudonos spalvos dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Yescarta skirtas suaugusių pacientų, sergančių difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) ir didelio piktybiškumo B ląstelių limfoma (angl. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL), kurios atkrytis pasireiškia per 12 mėnesių nuo pirmosios chemoimunoterapijos užbaigimo arba kuri yra jai atspari, gydymui.

Yescarta skirtas suaugusių pacientų, sergančių atsinaujinusia arba atsparia (a/a) DDBLL ir pirmine tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PTBLL) gydymui, po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo.

Yescarta skirtas suaugusių pacientų, sergančių a/a folikuline limfoma (FL), gydymui po trijų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Yescarta būtina vartoti specializuotame gydymo centre. Šį vaistinį preparatą turi skirti gydytojas, turintis piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir mokantis jį skirti pacientams, gydomiems šiuo vaistiniu preparatu, ir kontroliuoti jų būklę.

Prieš infuziją reikia paruošti bent vieną vaistinio preparato tocilizumabo dozę ir skubiosios pagalbos įrangą tam atvejui, jei pasireikštų citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS). Specializuotame gydymo centre turi būti galimybė papildomas tocilizumabo dozes gauti per 8 valandas. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.

Dozavimas

Yescarta skirtas autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas susideda iš vienos infuzijai skirtos dozės, kurios sudėtyje yra CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, esančių viename infuzijos maišelyje. Tikslinė dozė yra 2×10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių vienam kg kūno svorio (ribos: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ ląstelių/kg), bet ne daugiau kaip 2×10^8 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių 100 kg ir daugiau sveriantiems pacientams.

Prieš pradėdant limfocitų kiekį mažinantį gydymo režimą, turi būti patvirtintas Yescarta prieinamumas.

Paruošiamasis gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)

- Prieš Yescarta infuziją reikia skirti limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimą, kurį sudaro 500 mg/m^2 į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m^2 į veną vartojamo fludarabino. Tai rekomenduojama atlikti 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienas prieš Yescarta infuziją.

Premedikacija

- Kad sumažėtų infuzijos sukeltos reakcijos tikimybė, rekomenduojama likus maždaug 1 valandai iki Yescarta infuzijos pradžios skirti premedikaciją $500-1\,000 \text{ mg}$ geriamojo paracetamolio ir $12,5-25 \text{ mg}$ į veną vartojamo arba geriamojo difenhidramino, ar lygiavertiais vaistiniais preparatais.
- Nerekomenduojama profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų (žr. 4.5 skyrių).

Stebėjimas

- Po infuzijos pacientus reikia pirmąsias 7 paras kasdien stebėti vertinant, ar neatsiranda galimo CIS, neurologinių nepageidaujamų reakcijų ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų. Gydytojai gali apsvarstyti hospitalizavimo poreikį pirmąsias 7 paras arba pasireiškus pirmiesiems CIS ir (arba) neurologinių reiškinių požymiams arba simptomams.
- Praėjus pirmosioms 7 paroms po infuzijos, pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra.
- Pacientai ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos turi būti netoli specializuotos gydymo įstaigos.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, sergantys žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) infekcijomis

Patirtis gydant pacientus, sergančius aktyviomis ŽIV, HBV ir HCV infekcijomis, ribota.

Senyviems pacientams

≥ 65 metų amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Yescarta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Yescarta skiriamas infuzijos į veną būdu.

Yescarta negalima švitinti. Negalima naudoti leukocitus sulaikančio filtro.

Prieš suleidžiant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Yescarta infuzinio maišelio ir kasetės ir lydimuosius dokumentus.

Skirimas

- Negalima naudoti leukocitus sulaikančio filtro.
- Prieš infuziją ir stebėjimo laikotarpiu reikia būti pasiruošus skirti tocilizumabą ir taikyti skubios pagalbos priemones. Išimtinio atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Yescarta skirtas tik autologiniam vartojimui, būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka ant Yescarta infuzinio maišelio nurodytus paciento tapatybės duomenis.
- Vamzdeliams užsipildžius, visą Yescarta infuzinio maišelio turinį reikia sulašinti per 30 minučių, veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurblį.

Išsamios Yescarta ruošimo, vartojimo instrukcijos, bei priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju, ir atliekų tvarkymo metu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba gentamicinui (galimi jo pėdsakai).

Reikia atsižvelgti į limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą ir pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo pabaigos datos.

Autologinis vartojimas

Yescarta skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Tikrinant prieš infuziją, paciento tapatybė turi atitikti paciento tapatybės duomenis, nurodytus ant Yescarta infuzinio maišelio ir kasetės. Yescarta negalima skirti, jeigu vaistinio preparato infuzinio maišelio ir kasetės etiketėse esantys duomenys neatitinka paciento tapatybės.

Bendra informacija

Reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos įspėjimus ir atsargumo priemones.

Priežastys, dėl kurių gydymą reikia atidėti

Dėl rizikos, susijusios su gydymu Yescarta, infuziją reikia atidėti, jeigu pacientas turi šių sutrikimų:

- Nepraėjusių sunkių nepageidaujamų reakcijų (ypač plaučių reakcijų, širdies reakcijų arba hipotenziją), įskaitant kilusius po ankstesnių chemoterapijų.
- Aktyvią nevaldomą infekciją.
- Aktyvią transplantato prieš šeiminingą ligą (angl. *Graft-versus-host disease*, GvHD).

Kai kuriais atvejais gydymas gali būti atidėtas po to, kai buvo taikomas limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimas. Jeigu infuzija atidedama ilgiau nei 2 savaites po to, kai pacientui buvo taikyta limfocitų kiekį mažinanti chemoterapija, vėl reikia skirti limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimą (žr. 4.2 skyrių).

Stebėjimas po infuzijos

Po infuzijos pacientus reikia pirmąsias 7 paras kasdien stebėti vertinant, ar neatsiranda galimo CIS, neurologinių reiškinių ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų. Gydytojai gali apsvarstyti hospitalizavimo poreikį pirmąsias 7 paras arba pasireiškus pirmiesiems CIS ir (arba) neurologinių reiškinių požymiams arba simptomams. Praėjus pirmosioms 7 paroms po infuzijos, pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra.

Pacientai ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos turi būti netoli specializuoto gydymo centro ir pasireiškus CIS ar neurologinių nepageidaujamų reakcijų požymiams ar simptomams turi nedelsdami kreiptis į gydytoją. Atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, reikia stebėti gyvybinius požymius ir organų funkcijas.

Infekcijos sukėlėjo perdavimas (užkrėtimas)

Nors Yescarta tiriamas dėl sterilumo ir mikoplazmų, infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Todėl Yescarta suleidžiantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus tinkamai juos gydyti.

Serologiniai tyrimai

Prieš imant ląsteles Yescarta gamybai, pacientą reikia patikrinti dėl HBV, HCV ir ŽIV (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Yescarta gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijos donorais.

Gretutinė liga

Pacientai, turintys aktyvų centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimą arba kurių sutrikusi inkstų, kepenų, plaučių arba širdies funkcija, gali būti labiau pažeidžiami toliau aprašytų nepageidaujamų reakcijų padarinių ir jiems gali reikėti ypatingo dėmesio.

Pirminė CNS limfoma

Yescarta vartojimo patirties pacientams, sergantiems pirmine CNS limfoma, nėra. Todėl šiai populiacijai Yescarta rizikos ir naudos santykis nenustatytas.

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Beveik visi pacientai patiria tam tikro laipsnio CIS. Pavartojus Yescarta, labai dažnai buvo nustatomas sunkus CIS, tyrimo ZUMA-1 ir ZUMA-7 metu prasidėjęs po 1–12 parų, o tyrimo ZUMA-5 metu – po 1–11 parų, įskaitant gyvybei pavojingas ir mirtinas reakcijas (žr. 4.8 skyrių). CIS reikia gydyti vadovaujantis gydytojo nuožiūra, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę ir remiantis 1 lentelėje pateiktu CIS gydymo algoritmu. Su Yescarta susijęs vidutinio sunkumo arba sunkus CIS gydomas interleukino-6 (IL-6) receptorių inhibitoriais, pavyzdžiui, tocilizumabu.

Diagnozuojant CIS, reikia atmesti alternatyvias sisteminės uždegiminės reakcijos, įskaitant infekciją, priežastis.

Citokinių išsiskyrimo sindromo, susijusio su Yescarta, gydymas

Prieš Yescarta infuziją gydymo centras privalo turėti bent po 1 tocilizumabo, interleukino-6 (IL-6) receptorių inhibitoriaus, dozę vienam pacientui, kuri prireikus galėtų būti skirta. Specializuotas gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtinio atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę gauti tinkamą tocilizumabui alternatyvių priemonių CIS gydyti.

Siekiant palengvinti kai kuriuos CIS simptomus, kuriuos patiria Yescarta vartojantys pacientai, buvo sukurti gydymo algoritmai. Kaip apibendrinta 1 lentelėje, tai gali būti tocilizumabo arba tocilizumabo su kortikosteroidais vartojimas, gydant vidutinio sunkumo, sunkų arba gyvybei pavojų keliantį CIS. Pacientus, patyrusius 2-ojo arba aukštesnio laipsnio CIS (pvz., hipotenziją, nevaldomą skysčiais, arba hipoksiją, dėl kurios reikia skirti palaikomojo deguonies), reikia stebėti atliekant nuolatinius širdies telemetrijos ir pulso oksimetrijos tyrimus. Pacientams, patyrusiems sunkų CIS, gali būti pravartu atlikti echokardiografiją širdies funkcijai įvertinti. Sunkaus arba gyvybei pavojingo CIS atveju reikia apsvarstyti intensyvios priežiūros palaikomosios terapijos reikalingumą.

Pacientams, sergantiems aktyvia infekcija arba uždegimine liga, Yescarta vartoti draudžiama, kol šios būklės praeis.

Žinoma, kad CIS yra susijęs su taikinių organų (pvz., kepenų, inkstų, širdies ir plaučių) funkcijos sutrikimu. Be to, pasireiškus CIS, gali pasunkėti gretutinė organų patologija. Pacientų, turinčių reikšmingą širdies disfunkciją, būklę reikia valdyti pagal kritinės priežiūros taisykles ir būtina apsvarstyti tokių priemonių kaip echokardiografija reikalingumą.

Jei CIS yra sunkus arba negaunama atsako į gydymą, reikia apsvarstyti, ar tai nėra hemofagocitinė limfohistiocitozė / makrofagų aktyvacijos sindromas (HLH/MAS).

Yescarta toliau plinta ir išlieka po tocilizumabo ir kortikosteroidų skyrimo. Navikų nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų su Yescarta susijusiam CIS valdyti skirti nerekomenduojama.

1 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

CIS laipsnis^a	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
1 laipsnis Simptomai, dėl kurių reikia tik simptominio gydymo (pvz., karščiavimas, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, mialgija, bendras negalavimas).	Jei per 24 valandas būklė nepagerėja, gydykite kaip 2-ojo laipsnio būklę.	NT

CIS laipsnis ^a	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
2 laipsnis Simptomai, dėl kurių reikia vidutinės intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Deguonies poreikis mažesnis kaip 40 % FiO ₂ arba hipotenzija, reaguojanti į skysčius ar į mažą vieno vazopresinio vaistinio preparato dozę, arba 2-ojo laipsnio toksinis poveikis organams ^b .	Skirkite 8 mg/kg tocilizumabo ^c į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg). Jei nereaguojama į skysčius, lašinamus į veną, arba į didinamą palaikomojo deguonies dozę, kai reikia, tocilizumabą skirkite kas 8 valandas. Jei kliniškai nepalengvėja CIS požymiai bei simptomai, skirkite ne daugiau kaip 3 dozes per 24 valandas; iš viso skirkite ne daugiau kaip 4 dozes arba, jei nėra atsako į antrą ar tolesnes tocilizumabo dozes, apsvarstykite galimybę taikyti alternatyvias CIS gydymo priemones.	Jei pradėjus gydyti tocilizumabu per 24 valandas būklė nepagerėja, gydykite kaip 3-iojo laipsnio būklę.
3 laipsnis Simptomai, kuriems reikia agresyvios intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Deguonies poreikis 40 % FiO ₂ ar didesnis arba hipotenzija, kuriai gydyti reikia didelių dozių arba daugiau kaip vieno vazopresinio vaistinio preparato, arba 3-iojo laipsnio toksinis poveikis organams, arba 4-ojo laipsnio transaminitas.	Kaip ir 2-ojo laipsnio atveju	Skirkite po 1 mg/kg metilprednizolono į veną du kartus per parą arba lygiavertę deksametazono dozę (pvz., po 10 mg į veną kas 6 valandas). Tęskite kortikosteroidų vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba dar mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę. Jei būklė nepalengvėja, gydykite kaip 4-ojo laipsnio reiškinį (žr. toliau).
4 laipsnis Gyvybei pavojingi simptomai. Ventiliavimo poreikis arba nepertraukiama venoveninė hemodializė, arba 4-ojo laipsnio toksinis poveikis organams (išskyrus transaminitą).	Kaip ir 2-ojo laipsnio atveju	3 paras skirkite į veną po 1 000 mg metilprednizolono per parą; kai būklė pagerėja, gydykite kaip aprašyta pirmiau. Jei būklė nepagerėja arba pablogėja, apsvarstykite, ar nereikia skirti alternatyvių imunosupresantų.

NT = nėra duomenų / netaikoma

(a) Lee et al 2014

(b) Kaip gydyti neurologinės nepageidaujamos reakcijas, žr. 2 lentelėje

(c) Išsamesnę informaciją žr. tocilizumabo preparato charakteristikų santraukoje

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Yescarta gydytiems pacientams labai dažnai buvo nustatomos sunkios neurologinės nepageidaujamos reakcijos, taip pat žinomos kaip su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis siejamas neurologinio toksinio poveikio sindromas (ILSNS, angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome [ICANS]*), kuris gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas. Po Yescarta infuzijos tyrimuose ZUMA-1 ir ZUMA-7 laiko iki prasidedant sindromui mediana buvo 6 dienos (intervalas nuo 1 iki 133 dienų), o tyrime ZUMA-5 – 7 dienos (intervalas nuo 1 iki 177 dienų) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo CNS sutrikimų, tokių kaip traukuliai arba galvos smegenų kraujagyslių išemija, gali būti didesnė rizika. Gauta pranešimų apie Yescarta gydytiems pacientams nustatytus mirtinus arba sunkius galvos smegenų edemos atvejus.

Pacientus, patyrusius 2-ojo arba aukštesnio laipsnio neurologinį toksinį poveikį / ILSNS, reikia stebėti atliekant nuolatinį širdies telemetrijos ir pulso oksimetrijos tyrimus. Sunkaus arba gyvybei pavojingo neurologinio toksinio poveikio / ILSNS atveju reikia teikti intensyviosios priežiūros

palaikomąją terapiją. Pasireiškus 2-ojo laipsnio arba sunkesnėms nepageidaujamoms reakcijoms, reikia apsvastyti, ar neverta skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų, jei yra klinikinių indikacijų. Siekiant palengvinti Yescarta gydomiems pacientams pasireiškusias neurologines nepageidaujamų reakcijas, buvo parengti jų gydymo algoritmai. Tai gali būti tocilizumabo (jei tuo pačiu metu nustatytas CIS) ir (arba) kortikosteroidų vartojimas, jei pasireiškė vidutinio sunkumo, sunki arba gyvybei pavojinga reakcija, kaip apibendrinta 2 lentelėje.

2 lentelė. Neurologinių nepageidaujamų reakcijų / ILSNS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnio įvertinimas	Kartu pasireiškia CIS	Kartu nepasireiškia CIS
2 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Jei pradėjus vartoti tocilizumabą per 24 valandas būklė nepagerėja, skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas, jei dar nevartojama kitų kortikosteroidų. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.	Skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	
3 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Be to, kartu su pirmąja tocilizumabo doze skirkite 10 mg deksametazono į veną ir kartokite šią dozę kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.	Skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	
4 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Kartu su pirmąja tocilizumabo doze skirkite į veną 1 000 mg metilprednizolono per parą ir dar 2 dienas tęskite metilprednizolono po 1 000 mg per parą vartojimą į veną; jei būklė pagerėja, tada gydykite kaip nurodyta pirmiau. Jei būklė negerėja, apsvarstykite galimybę skirti 1 000 mg metilprednizolono į veną 3 kartus per parą arba alternatyvų gydymą. ^a	3 dienas skirkite į veną po 1 000 mg metilprednizolono per parą; jei būklė pagerėja, tada gydykite kaip nurodyta pirmiau. Jei būklė negerėja, apsvarstykite galimybę skirti 1 000 mg metilprednizolono į veną 3 kartus per parą arba alternatyvų gydymą. ^a
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	

a. Alternatyvus gydymas gali būti anakinra, siltuksimabas, ruksolitinas, ciklofosfamidai, IVIG ir ATG (sąrašas nėra baigtinis)

Infekcijos ir febrilinė neutropenija

Gydant Yescarta, labai dažnai nustatytos sunkios infekcijos (žr. 4.8 skyrių). Buvo pranešta apie imunosupresantus vartojančių pacientų gyvybei pavojingas ir mirtinas oportunistines infekcijas, įskaitant išplitusias grybelines infekcijas.

Prieš Yescarta infuziją, jos metu ir po jos reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių bei simptomų, ir taikyti tinkamą gydymą. Laikantis standartinių įstaigoje galiojančių reikalavimų, reikia profilaktiškai skirti antimikrobinių vaistinių preparatų.

Pacientams po Yescarta infuzijos pastebėta febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių), kuri gali pasireikšti kartu su CIS. Febrilinės neutropenijos atveju reikia apsvarstyti infekcijos galimybę ir skirti plataus spektro antibiotikų, skysčių bei taikyti kitus palaikomojo gydymo metodus pagal medicininės indikacijas.

Viruso reaktyvacija

Pacientams, gydytiems B ląsteles veikiančiais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti HBV reaktyvacija, kai kuriais atvejais sukelianti žaibinės formos hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį.

Gauta pranešimų apie Yescarta gydomiems pacientams, kuriems anksčiau taikytas gydymas kitais imunosupresantais, nustatytos *John Cunningham* (JC) viruso reaktyvacijos, dėl kurios išsivystė progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL), atvejus. Pranešta apie atvejus, kai pacientas mirė. Jeigu pacientams, kurių imuninė sistema susilpnėjusi, vėl pasireiškia neurologiniai simptomai arba jie pasunkėja, reikėtų apsvarstyti PDL galimybę ir atlikti atitinkamus diagnostinius vertinimus.

Gauta pranešimų apie kitus gyvybei pavojingus ir mirtinus virusinės reaktyvacijos su HHV-6 atvejus.

Ilgalaikė citopenija

Po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos ir Yescarta infuzijos pacientams kelias savaites gali tęstis citopenija. Gydyti reikia vadovaujantis standartinėmis rekomendacijomis. Labai dažnai po Yescarta infuzijos buvo nustatoma ilgalaikė 3-iojo arba sunkesnio laipsnio citopenija, pasireiškianti kaip trombocitopenija, neutropenija ir anemija. Po Yescarta infuzijos reikia dažnai atlikti paciento kraujo tyrimą.

Hipogamaglobulinemija

Pacientams, gydomiems Yescarta, gali pasireikšti B ląstelių aplazija, lemianti hipogamaglobulinemiją. Yescarta gydytiems pacientams hipogamaglobulinemija nustatyta labai dažnai (žr. 4.8 skyrių). Hipogamaglobulinemija predisponuoja pacientams infekcijų atsiradimą. Po gydymo Yescarta reikia stebėti imunoglobulinų koncentraciją ir taikyti nuo infekcijos apsaugančius metodus, profilaktiką antibiotikais ir kartojantis infekcijoms skirti pakaitinių imunoglobulinų, kurie turi būti vartojami pagal standartines rekomendacijas.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Atliekant Yescarta infuziją gali pasireikšti alerginių reakcijų. Yescarta sudėtyje yra DMSO arba gentamicino likučių, kurie gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją.

Antrinės piktybinės ligos, taip pat išsivystančios iš T ląstelių

Yescarta gydomiems pacientams gali atsirasti antrinių piktybinių ligų. Gauta pranešimų apie T ląstelių piktybinius navikus, atsiradusius po piktybinių hematologinių navikų gydymo į BCMA arba CD19 nukreiptais CAR T ląstelių terapiniais vaistiniais preparatais, įskaitant Yescarta. Per kelias savaites ir dar kelerius metus nuo gydymo į CD19 arba BCMA nukreiptais CAR T ląstelių terapiniais vaistiniais preparatais buvo pranešta apie T ląstelių piktybinius navikus, įskaitant CAR-teigiamus piktybinius navikus. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Tokius pacientus reikia visą gyvenimą stebėti, ar neatsirado antrinių piktybinių ligų. Pasireiškus T ląstelių kilmės antrinių piktybinių ligų reikia kreiptis į bendrovę dėl instrukcijų, kaip paimti paciento mėginius ištyrimui.

Navikų lizės sindromas (NLS)

Pavieniais atvejais pastebėtas NLS, kuris gali būti sunkus. Siekiant sumažinti NLS riziką, pacientams, kuriems padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija arba didelė navikų masė, prieš Yescarta infuziją reikia skirti alopurinolį arba alternatyvų profilaktinį gydymą. Reikia stebėti dėl NLS požymių ir simptomų bei imtis standartinių priemonių jo reiškiniams suvaldyti.

CD19-neigiama liga

Yescarta skyrimo pacientams, kuriems anksčiau taikyta į CD19 nukreipta terapija, patirtis ribota. Yescarta vartoti nerekomenduojama, jeigu pacientui atsinaujino CD19-neigiama liga po ankstesnės anti-CD19 terapijos.

Duomenų apie CD19-neigiama liga sergančius pacientus, gydytus Yescarta, nepakanka, todėl yra tikimybė, kad CD19-neigiama liga sergantiems pacientams gali būti mažiau naudos, palyginti su CD19-teigiama liga sergančiais pacientais. Pacientai, kuriems CD19-neigiama būsena nustatyta imunohistocheminiais tyrimais, vis dar gali ekspresuoti CD19 ir jiems buvo nustatyta gydymo Yescarta nauda. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, siejamą su CD19-neigiama liga sergančių pacientų gydymu Yescarta.

Ilgalaikis stebėjimas

Numatoma įtraukti pacientus į registrą, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Yescarta saugumą ir veiksmingumą.

Pagalbinės medžiagos (natriis)

Šio vaistinio preparato infuziniame maišelyje yra 300 mg natrio, tai atitinka 15 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Profilaktinis sisteminių kortikosteroidų vartojimas gali trukdyti Yescarta veikimui. Todėl prieš infuziją nerekomenduojama profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).

Kortikosteroidų vartojimas pagal toksinio poveikio valdymo rekomendacijas neturi įtakos CAR T ląstelių išplitimui ir išlikimui.

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Yescarta metu arba po jo neištirtas. Atsargumo sumetimais nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis bent 6 savaites prieš pradedant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, gydymo Yescarta metu ir kol po gydymo normalizuosis imuniniai rodikliai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Prieš pradedant gydymą Yescarta, vaisingas moteris reikia ištirti dėl nėštumo.

Informaciją apie veiksmingų kontracepcijos metodų poreikį pacientams, kuriems taikoma limfocitų kiekį mažinanti chemoterapija, žr. limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos skyrimo informacijoje.

Nepakanka ekspozicijos duomenų, kad būtų galima pateikti rekomendacijas apie kontracepcijos metodų taikymo trukmę po gydymo Yescarta.

Nėštumas

Duomenų apie Yescarta vartojimą nėštumo metu nėra. Yescarta toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, vertinant, ar šis vaistinis preparatas, skiriamas moterims nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui, neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Nežinoma, ar Yescarta gali patekti į vaisiaus organizmą. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, jei transdukuotos ląstelės prasiskverbia per placentą, tai gali sukelti toksinį poveikį vaisiui, įskaitant B ląstelių limfocitopeniją. Todėl nėščiosioms arba vaisingoms moterims, nenaudojančioms kontracepcijos, Yescarta vartoti nerekomenduojama. Nėščiasias reikia įspėti dėl galimo pavojaus vaisiui. Nėštumą po gydymo Yescarta reikia aptarti su gydančiu gydytoju.

Reikia apsvarstyti, ar nėra pravartu įvertinti motinų, gydytų Yescarta, naujagimiams imunoglobulinų kiekį ir B ląsteles.

Žindymas

Nežinoma, ar Yescarta išsiskiria į motinos pieną ir ar jis perduodamas žindomam vaikui. Negalima atmesti rizikos žindomam kūdikiui. Žindyves reikia įspėti apie galimą riziką žindomam vaikui. Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Yescarta, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie Yescarta poveikį vaisingumui nėra. Tyrimais su gyvūnais poveikis patinų ir patelių vaisingumui neįvertintas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Yescarta gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Dėl neurologinių reiškinių, įskaitant psichinės būklės pokyčius arba traukulius, galimybės pacientai ne mažiau kaip 8 savaites po infuzijos arba kol išnyks neurologinės nepageidaujamos reakcijos privalo vengti vairuoti ir valdyti didelius ar potencialiai pavojingus mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje pateikti saugumo duomenys yra gauti tiriant 397 suaugusius pacientus, kurie buvo gydomi Yescarta trijų daugiacentrių pagrindinių klinikinių tyrimų metu (ZUMA-1, ZUMA-5 ir ZUMA-7), bei remiantis po pateikimo į rinką įgyta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra nepageidaujami reiškiniai, nustatyti pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose bei po pateikimo į rinką, mediciniškai įvertinti kaip pagrįstai priskirtini aksikabtagenui ciloleucelui.

Atsinaujinusi arba atspari DDBLL, PTBLL ir dėl folikulinės limfomos pasireiškusi DDBLL po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo

ZUMA-1 saugumo duomenys rodo Yescarta ekspoziciją, nustatytą I / II fazių tyrime, kurio metu 108 pacientai vartojo rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno svorį) CAR teigiamų T ląstelių vaistinio preparato. Aprašytieji duomenys buvo gauti atlikus 54 mėnesių stebėjimo analizę, kur realios stebėjimo trukmės mediana buvo 23,5 mėnesio (ribos: nuo 0,3 iki 68,2 mėnesio).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (93 %), encefalopatija (60 %) ir infekcijos (40 %).

51 % pacientų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios (≥ 5 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (22 %), nepatikslintų patogenų infekcijos (15 %), bakterinė infekcija (6 %), virusinė infekcija (6 %), febrilinė neutropenija (5 %) ir karščiavimas (5 %).

Dažniausios (≥ 5 %) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (31 %), nepatikslintų patogenų infekcijos (19 %), CIS (11 %), bakterinė infekcija (9 %), delyras (6 %), hipertenzija (6 %), hipotenzija (6 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (6 %) ir virusinė infekcija (6 %). Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (99 %), leukopenija (96 %), neutropenija (94 %), anemija (65 %) ir trombocitopenija (56 %).

DDBLL ir HGBL, atsinaujinusi per 12 mėnesių nuo pirmosios chemoterapijos užbaigimo arba jai atspari

ZUMA-7 saugumo duomenys rodo Yescarta ekspoziciją III fazės tyrime, kurio metu 170 pacientų vartojo rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno svorį) CAR teigiamų T ląstelių. Aprašytieji duomenys buvo gauti atlikus analizę, kur realios stebėjimo trukmės mediana buvo 23,2 mėnesio (ribos: nuo 1,5 iki 41,3 mėnesio).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (92 %), encefalopatija (49 %) ir infekcijos (45 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 54 % pacientų. Dažniausios (≥ 5 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (17 %), encefalopatija (16 %), nepatikslintų patogenų infekcijos (8 %), karščiavimas (6 %) ir virusinė infekcija (5 %).

Dažniausios (≥ 5 %) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (19 %), nepatikslintų patogenų infekcijos (8 %), CIS (6 %) ir bakterinė infekcija (5 %). Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (99 %), leukopenija (95 %), neutropenija (94 %), anemija (41 %) ir trombocitopenija (26 %).

Folikulinė limfoma po trijų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo

ZUMA-5 saugumo duomenys rodo Yescarta ekspoziciją, nustatytą II fazės tyrimu, kurio metu 119 pacientų, sergančių atsinaujinusia arba atsparia FL, vartojo rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno svorį) CAR teigiamų T ląstelių vaistinio preparato. Aprašytieji duomenys buvo gauti atlikus 24 mėnesių stebėjimo analizę, kur realios stebėjimo trukmės mediana buvo 25,9 mėnesio (ribos: nuo 0,3 iki 44,3 mėnesio).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (77 %), infekcijos (59 %) ir encefalopatija (47 %).

45 % pacientų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios (≥ 5 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (16 %), nepatikslintų patogenų infekcijos (12 %), CIS (12 %) ir bakterinė infekcija (5 %).

Dažniausios (≥ 5 %) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (14 %), nepatikslintų patogenų infekcijos (11 %), CIS (6 %) ir bakterinė infekcija (5 %). Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (99 %), leukopenija (94 %), neutropenija (92 %), trombocitopenija (34 %) ir anemija (33 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos Yescarta vartojusiems pacientams tyrimų ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) ir ZUMA-7 (n = 170) metu ir pagal pranešimus vaistiniam preparatui patekus į rinką. Šios reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klases ir pagal dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos vartojant Yescarta

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		
	Labai dažnas	Nepatikslintų patogenų infekcijos Virusinė infekcija Bakterinė infekcija
	Dažnas	Grybelinė infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir neįvardyti navikai (įskaitant cistas ir polipus)		
	Retas	Antriniai piktybiniai navikai, išsivystantys iš T ląstelių
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Febrilinė neutropenija [#] Neutropenija [#] Limfopenija [#] Leukopenija [#] Anemija [#] Trombocitopenija [#]
	Dažnas	Koagulopatija ^a
Imuninės sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Citokinų išsiskyrimo sindromas Sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija ^b
	Dažnas	Padidėjęs jautrumas
	Nedažnas	Hemofagocitinė limfohistiocitozė [*]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
	Labai dažnas	Hiponatremija [#] Hipofosfatemija [#] Hiperurikemija ^{***} Hiperglikemija [#] Sumažėjęs apetitas ^c
	Dažnas	Hipokalemija [#] Hipokalcemija [#] Hipoalbuminemija [#] Dehidracija ^d Svorio sumažėjimas
Psichikos sutrikimai		
	Labai dažnas	Delyras ^e Nemiga
	Dažnas	Nerimas Afektinis sutrikimas ^f
Nervų sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Encefalopatija ^g Tremoras ^h Galvos skausmas ⁱ Svaigulys ^j
	Dažnas	Ataksija ^k Traukuliai, įskaitant epilepsinę būklę Hemiparezė Veido paralyžius ^l Periferinė neuropatija ^m Mioklonusas

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
	Nedažnas	Kvadrilegija Nugaros smegenų pabrinkimas Mielitas Diskalkulija
Akių sutrikimai		
	Dažnas	Regos sutrikimas ⁿ
Širdies sutrikimai		
	Labai dažnas	Tachikardija ^o Aritmija ^p
	Dažnas	Širdies sustojimas Širdies nepakankamumas ^q
Kraujagyslių sutrikimai		
	Labai dažnas	Hipotenzija ^r Hipertenzija
	Dažnas	Trombozė ^s
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
	Labai dažnas	Kosulys ^t
	Dažnas	Kvėpavimo nepakankamumas ^u Hipoksija ^v Pleuros efuzija Plaučių edema Dispėja ^w Nosies uždegimas ^x
Virškinimo trakto sutrikimai		
	Labai dažnas	Vėmimas Viduriavimas ^y Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas ^z Pykinimas
	Dažnas	Disfagija ^{***} Burnos džiūvimas ^{aa}
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
	Labai dažnas	Transaminazių aktyvumo padidėjimas ^{bb}
	Dažnas	Hiperbilirubinemija ^{cc}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
	Labai dažnas	Išbėrimas ^{dd}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
	Labai dažnas	Motorinių funkcijų sutrikimas ^{ee} Kaulų ir raumenų skausmas ^{ff}
	Nedažnas	Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
	Dažnas	Inkstų funkcijos sutrikimas ^{gg}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
	Labai dažnas	Karščiavimas ^{hh} Edema ⁱⁱ Nuovargis ^{jj} Šaltkrėtis
	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija Skausmas
	Nedažnas	Dauginis organų disfunkcijos sindromas

* Hemofagocitinė limfocitozė nustatyta esant CIS.

** Hiperurikemija nustatyta atlikus 227 suaugusių pacientų, gydytų Yescarta ZUMA-1 ir ZUMA-5 tyrimuose, jungtinę analizę.

*** Apie disfagiją pranešta esant neurologiniam toksiniam poveikiui ir encefalopatijai.

Dažnis pagrįstas 3-iojo arba sunkesnio laipsnio laboratoriniais parametrais.

- Koagulopatijos sąvoka apima koagulopatiją, fibrinogeno kiekio kraujyje sumažėjimą, fibrinogeno kiekio kraujyje padidėjimą, diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, hipofibrinogenemiją, tarptautinio normalizuoto santykio padidėjimą, protrombino laiko sutrumpėjimą, protrombino laiko pailgėjimą.
- Imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimo sąvoka apima imunoglobulino G koncentracijos sumažėjimą kraujyje, hipogamaglobulinemiją.
- Sumažėjusio apetito sąvoka apima sumažėjusį apetitą, hipofagiją.
- Dehidratacijos sąvoka apima dehidrataciją, hipovolemiją.

- e. Delyro sąvoka apima delyrą, sujaudinimą, kliesdesius, dezorientaciją, haliucinacijas, negalėjimą nustyti vietoje.
- f. Afektinio sutrikimo sąvoka apima impulsyvų elgesį, nuotaikos pokyčius, depresiją, panikos priepuolius.
- g. Encefalopatijos sąvoka apima encefalopatiją, agrafiją, pakitusią sąmonės būseną, amneziją, afaziją, afoniją, apraksiją, kognityvinį sutrikimą, sumišimo būklę, sumažėjusį sąmonės lygį, dėmesio sutrikimą, dizartriją, disgrafiją, diskineziją, dispraksiją, padidėjusį mieguistumą, su imunitetinės efektorinėmis ląstelėmis siejamą neurologinio toksinio poveikio sindromą (ILSNS), letargiją, leukoencefalopatiją, sąmonės netekimą, atminties sutrikimą, psichikos sutrikimą, psichikos būklės pokyčius, metabolinę encefalopatiją, neurotoksiškumą, kalbos sulėtėjimą, mieguistumą, kalbos sutrikimą, stuporą, toksiinę encefalopatiją.
- h. Tremoro sąvoka apima tremorą, galvos linkčiojimą.
- i. Galvos skausmo sąvoka apima galvos skausmą, galvos diskomfortą, įtampos galvos skausmą.
- j. Svaigulio sąvoka apima apimą svaigulį, svaigulį keičiant padėtį, presinkopę, sinkopę, svaigimą (vertigo).
- k. Ataksijos sąvoka apima ataksiją, pusiausvyros sutrikimą, eisenos sutrikimą.
- l. Veido paralyžiaus sąvoka apima veido paralyžių, veido paręžę.
- m. Periferinės neuropatijos sąvoka apima periferinę neuropatiją, alodiniją, kaklinės stuburo dalies radikulopatiją, hiperesteziją, hiposteziją, juosmeninę radikulopatiją, parestziją, periferinę sensorinę neuropatiją, šleivinio nervo paralyžių.
- n. Regėjimo sutrikimo sąvoka apima regėjimo sutrikimą, hemianopsiją, neryškų regėjimą, regėjimo aštrumo sumažėjimą.
- o. Tachikardijos sąvoka apima tachikardiją, posturalinės ortostatinės tachikardijos sindromą, sinusinę tachikardiją.
- p. Aritmijos sąvoka apima aritmiją, prieširdžių virpėjimą, prieširdžių plazdėjimą, atrioventrikulinę blokadą, bradikardiją, dešinėsios plaušto kojų blokadą, QT intervalo pailgėjimą elektrokardiogramoje, ekstrasistoles, padidėjusį širdies susitraukimų dažnį, neregulių širdies ritmą, sinusinę bradikardiją, supraventrikulines ekstrasistoles, supraventrikulinę tachikardiją, skilvelių aritmiją, skilvelių ekstrasistoles, skilvelių tachikardiją.
- q. Širdies nepakankamumo sąvoka apima širdies nepakankamumą, ūminį kairiojo skilvelio nepakankamumą, išmetimo frakcijos sumažėjimą, streso kardiomiopatiją.
- r. Hipotenzijos sąvoka apima hipotenziją, kapiliarų pralaidumo sindromą, diastolinę hipotenziją, hipoperfuziją, ortostatinę hipotenziją.
- s. Trombozės sąvoka apima trombozę, pažastinės venos trombozę, brachiocefalinių venų trombozę, giliųjų venų trombozę, kraujagyslės užsikimšimą į ją patekus įtaisui, emboliją, jungo venos trombozę, periferinę emboliją, periferinę išemiją, plaučių emboliją, blužnies venos trombozę, trombozę įtaiso viduje.
- t. Kosulio sąvoka apima kosulį, drėgną kosulį, viršutinių kvėpavimo takų sindromą.
- u. Kvėpavimo nepakankamumo sąvoka apima kvėpavimo nepakankamumą, ūminį kvėpavimo nepakankamumą.
- v. Hipoksijos sąvoka apima hipoksiją, sumažėjusį įsotinimą deguonimi.
- w. Dusulio sąvoka apima dusulį, fizinio krūvio sukeltą dusulį.
- x. Nosies uždegimo sąvoka apima alerginį rinitą, rinorėją.
- y. Viduriavimo sąvoka apima viduriavimą, kolitą, enteritą.
- z. Pilvo skausmo sąvoka apima pilvo skausmą, pilvo diskomfortą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą, dispepsiją, diskomfortą epigastriume.
- aa. Burnos džiūvimo sąvoka apima burnos džiūvimą, lūpų sausumą.
- bb. Transaminanazių aktyvumo padidėjimo sąvoka apima transaminanazių aktyvumo padidėjimą, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimą, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, hipertransaminazemiją.
- cc. Hiperbilirubinemijos sąvoka apima hiperbilirubinemiją, bilirubino koncentracijos padidėjimą kraujyje.
- dd. Išbėrimo sąvoka apima išbėrimą, išbėrimą vartojimo vietoje, dermatitą, alerginį dermatitą, pūslinį dermatitą, eritemą, niežulį, eriteminį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, niežtinį išbėrimą, pustulinį išbėrimą, dilgėlinę.
- ee. Motorinės disfunkcijos sąvoka apima motorinę disfunkciją, nevalingus raumenų susitraukimus, raumenų rigidiškumą, raumenų spazmus, spazminę raumenų būklę, raumenų patempimą, raumenų įtampą, raumenų trūkčiojimą, raumenų silpnumą.
- ff. Kaulų ir raumenų skausmo sąvoka apima kaulų ir raumenų skausmą, artralgią, artritą, nugaros skausmą, kaulų skausmą, šono skausmą, kirkšnies skausmą, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmą, mialgią, kaklo skausmą, osteoartritą, galūnės skausmą.
- gg. Inkstų funkcijos sutrikimo sąvoka apima ūminį inkstų pažeidimą, kreatinino koncentracijos padidėjimą kraujyje, inkstų nepakankamumą.
- hh. Karščiavimo sąvoką apima hipertermiją, pireksiją.
- ii. Edemos sąvoka apima edemą, veido edemą, generalizuotą edemą, lokalią edemą, genitalijų edemą, periferinę edemą, periferinį tinimą, tinimą.
- jj. Nuovargio sąvoka apima nuovargį, asteniją, sumažėjusį aktyvumą, negalavimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Tyrimuose ZUMA-1 ir ZUMA-7 CIS nustatytas 92 % pacientų. Aštuoniems procentams (8 %) pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio arba sunkesnis (sunkus, pavojingas gyvybei ir mirtinas) CIS. Laiko iki prasidedant sindromui mediana ZUMA-1 dalyvavusiems pacientams buvo 3 paros (ribos: nuo 1 iki 12 parų), o trukmės mediana buvo 7 paros (ribos: nuo 2 iki 58 parų). Devyniasdešimt devyni procentai (99 %) pacientų pasveiko nuo CIS. Tarp ZUMA-7 tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems buvo taikomas standartinis gydymas (angl. *standard of care therapy*, SOCT), apie CIS atvejus nepranešta.

Tyrimo ZUMA_5 CIS nustatytas 77 % pacientų. Šešioms procentams (6 %) pacientų pasireiškė 3-iojo arba sunkesnio laipsnio (sunkus, pavojingas gyvybei ir mirtinas) CIS. Laiko iki prasidedant sindromui mediana buvo 4 paros (ribos: nuo 1 iki 11 parų), o trukmės mediana buvo 6 paros (ribos: nuo 1 iki 27 parų). Devyniasdešimt devyni procentai (99 %) pacientų pasveiko nuo CIS.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %), kurios gali būti susijusios su CIS, buvo karščiavimas (89 %), hipotenzija (50 %), tachikardija (47 %), šaltkrėtis (30 %) ir hipoksija (24 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su CIS, buvo karščiavimas (12 %), hipotenzija (5 %), hipoksija (3 %), aritmija (3 %), širdies nepakankamumas (2 %), nuovargis (2 %), galvos skausmas (2 %), tachikardija (2 %), širdies sustojimas (1 %), dusulys (1 %) ir tachipnėja (1 %). Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Tyrimuose ZUMA-1 ir ZUMA-7 neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 63 % pacientų. Dvidešimt penkiems procentams (25 %) pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio arba sunkesnės (sunkios arba pavojingos gyvybei) nepageidaujamos reakcijos. 75 % pacientų per pirmąsias 7 paras po infuzijos pasireiškė neurologinis toksinis poveikis. Laiko iki prasidedant reakcijoms mediana buvo 6 paros (ribos: nuo 1 iki 133 parų). Trukmės mediana buvo 10 parų ir per 3 savaites po infuzijos šie požymiai išnyko 66 % pacientų.

Tyrimo ZUMA_5 neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 57 % pacientų. Šešiolika procentų (16 %) pacientų pasireiškė 3-iojo arba sunkesnio laipsnio (sunkios arba gyvybei pavojingos) nepageidaujamos reakcijos. 65 % pacientų per pirmąsias 7 paras po infuzijos pasireiškė neurologinis toksinis poveikis. Laiko iki prasidedant reakcijoms mediana buvo 7 paros (ribos: nuo 1 iki 177 parų). Trukmės mediana buvo 14 parų ir per 3 savaites po infuzijos šie požymiai išnyko 60 % pacientų.

Dažniausios (≥ 5 %) neurologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (51 %), tremoras (28 %) ir delyras (14 %). Buvo pranešta apie pacientams pasireiškusias sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas, įskaitant encefalopatiją (18 %), tremorą (2 %), delyrą (2 %), hemiparezę (1 %) ir traukulius (1 %). Tyrimo ZUMA_7 encefalopatija ir tremoras nustatyti atitinkamai 49 % ir 25 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 8 % ir 1 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT.

Atliekant klinikinius tyrimus, apie kitas neurologines nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta rečiau. Tai buvo disfagija (3 %), mielitas (0,2 %) ir kvadriplegija (0,1 %).

Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Febrilinė neutropenija ir infekcijos

Febrilinė neutropenija po Yescarta infuzijos pastebėta 10 % pacientų. Infekcijos pasireiškė 48 % pacientų. 3-iojo laipsnio arba sunkesnės infekcijos (sunkios, pavojingos gyvybei arba mirtinos) nustatytos 19 % pacientų. 3-iojo laipsnio arba sunkesnės nepatikslingų patogenų, bakterinės ir virusinės infekcijos atitinkamai pasireiškė 12 %, 6 % ir 5 % pacientų. Vieta, kurią dažniausiai paveikė nepatikslingų patogenų infekcija, buvo kvėpavimo takai. Tyrimo ZUMA_7 febrilinė neutropenija ir virusinė infekcija nustatytos atitinkamai 2 % ir 16 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 27 % ir 5 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT. Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Ilgalaikė citopenija

3-iojo laipsnio arba sunkesnė neutropenija (įskaitant febrilinę neutropeniją), anemija ir trombocitopenija atitinkamai pasireiškė 68 %, 31 % ir 23 % pacientų. Ilgalaikė (neišnykusi iki 30-os paros arba prasidėjusi 30-ąją parą arba vėliau) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio neutropenija, trombocitopenija ir anemija pasireiškė atitinkamai 26 %, 12 % ir 6 % pacientų. Tyrimo ZUMA-1 metu, 24 mėnesių stebėjimo analizės laikotarpiu, 3-iojo arba sunkesnio laipsnio neutropenija, trombocitopenija ir anemija 93-iają parą nustatytos atitinkamai 11 %, 7 % ir 3 % pacientų. Tyrimo ZUMA_7 3-iojo laipsnio arba sunkesnė neutropenija bei trombocitopenija nustatytos atitinkamai 94 % ir 26 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 51 % ir 63 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT. Gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija nustatyta 15 % Yescarta gydytų pacientų. Tyrimo ZUMA-1 metu iki 54 mėnesių analizės atlikimo laikotarpio iš viso 36 (33 %) iš 108 pacientų buvo skirtas gydymas į veną leidžiamais imunoglobulinais, tyrimo ZUMA-7 metu iki 23,2 mėnesio analizės atlikimo laikotarpio iš viso 28 (16 %) iš 170 pacientų buvo skirtas gydymas į veną leidžiamais imunoglobulinais, o tyrimo ZUMA-5 metu 24 mėnesių stebėjimo analizės laikotarpiu iš viso 33 (28 %) tiriamiesiems iš 119 buvo skirtas gydymas į veną leidžiamais imunoglobulinais. Tyrimo ZUMA-7 sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija nustatyta 11 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 1 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT. Gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Imunogeniškumas

Yescarta imunogeniškumas buvo įvertintas, taikant fermentinį imunosorbentinį tyrimą (angl. ELISA) siekiant nustatyti surišančius antikūnus prieš FMC63, kuris yra pradinis antikūnas prieš anti-CD19 CAR. Vienuolikai iš 278 pacientų (4 %) nustatytas teigiamas anti-FMC63 antikūnų rezultatas prieš gydymą Yescarta tyrimuose ZUMA-1 ir ZUMA-7, o 1 pacientui (1 %) tyrimo ZUMA-7, kuriam prieš gydymą gautas neigiamas testo rezultatas, po gydymo gautas teigiamas tyrimo rezultatas ELISA patikros metodu. Patvirtinamojo ląstelinio tyrimo rezultatai, naudojant tinkamai sulankstytą ir ekspresuotą CAR dalį (ScFv, lanksto ir saito regioną) parodė, kad visi pacientai, gydyti Yescarta, kuriems gautas teigiamas rezultatas ELISA patikros metodu, neturėjo antikūnų visais tirtais laiko momentais. Įrodymų, kad Yescarta pirminio plitimo ir išlikimo kinetika arba Yescarta saugumas ar veiksmingumas šioms pacientams keitėsi, nėra. Tyrimo ZUMA-5 metu, prieš taikant gydymą Yescarta, 13 iš 116 pacientų (11 %) ELISA patikros metodu nustatytas teigiamas antikūnų rezultatas, o 2 tiriamiesiems, kuriems prieš gydymą gauti neigiami testo rezultatai, po gydymo jie buvo teigiami. Patvirtinamojo ląstelinio tyrimo rezultatai parodė, kad visiems pacientams, kuriems buvo taikytas gydymas Yescarta ir kuriems gauti teigiami rezultatai ELISA metodu, antikūnų tyrimas prieš gydymą, jo metu ir po jo buvo neigiamas.

Ypatingos populiacijos

Yescarta vartojimo patirtis ≥ 75 amžiaus pacientams ribota. Iš esmės, saugumas ir veiksmingumas Yescarta gydytiems ≥ 65 metų amžiaus pacientams ir < 65 metų amžiaus pacientams buvo panašūs. Atsižvelgiant į funkcinės būklės pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) įvertinimą 0 ir 1 bei lytį gauti nuoseklūs atsako rezultatai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su Yescarta perdozavimu, nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai preparatai, kiti priešvėžiniai preparatai, priešvėžinė ląstelių ir genų terapija, ATC kodas –L01XL03.

Veikimo mechanizmas

Yescarta, inžineriniu būdu sukurtas autologinių T ląstelių imunoterapijos vaistinis preparatas, jungiasi prie CD19 ekspresuojančių vėžio ląstelių ir normalių B ląstelių. Anti-CD19 CAR T ląstelėms susijungus su CD19 ekspresuojančiomis tikslinėmis ląstelėmis, CD28 ir CD3-zeta stimuliuojantys domenai aktyvina tolesnio proceso kaskadą, lemiančią T ląstelių suaktyvėjimą, proliferaciją, efektoriaus funkcijų įgijimą ir uždegiminių citokinių bei chemokinių sekreciją. Ši reiškinų seka lemia CD19 ekspresuojančių tikslinių ląstelių apoptozę ir nekrozę.

Farmakodinaminis poveikis

Po Yescarta infuzijos buvo vertinamas farmakodinaminis atsakas, matuojant laikiną citokinių, chemokinių ir kitų molekulių koncentracijos kraujyje padidėjimą 4 savaitių laikotarpiu. Buvo analizuojamos citokinių ir chemokinių, tokių kaip IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, NNF- α , IFN- γ ir IL2R α koncentracijos. Maksimalus padidėjimas nustatytas pirmąsias 14 parų po infuzijos, o per 28 paras koncentracijos dažniausiai vėl sumažėjo iki pradinio lygmens.

Analizė, kuria siekta nustatyti tarpusavio ryšį tarp citokinių koncentracijos ir CIS arba neurologinių reiškinių dažnio, parodė, kad didesnės daugelio imunomoduliacinių ir prouždegiminių analizių koncentracijos po infuzijos (maksimali ir 1 mėnesio AUC) buvo siejamos su 3-iojo arba sunkesnio laipsnio neurologinėmis nepageidaujamomis reakcijomis ir 3-iojo arba sunkesnio laipsnio CIS tyrimuose ZUMA-1, ZUMA-7 ir ZUMA-5.

Dėl tikslinio Yescarta poveikio nenavikinėms ląstelėms po gydymo yra tikėtinas B ląstelių aplazijos laikotarpis.

40-čiai % iš 73 pacientų tyrime ZUMA-1, kurių duomenis galima buvo įvertinti pradinio gydymo metu, aptikta B ląstelių; B ląstelių aplaziją, stebėtą daugumai pacientų pradinio vertinimo metu, buvo sukėlusios ankstesnės terapijos. Po gydymo Yescarta pacientų, kuriems aptinkama B ląstelių, dalis sumažėjo: 3-įjį mėnesį B ląstelių aptikta 20 % pacientų, o 6-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 22 % pacientų. B ląstelių atsistatymo pradžia pirmiausia pastebėta 9-ąjį mėnesį, kai B ląstelių aptikta 56 % pacientų. Laikui bėgant B ląstelių atsistatymo tendencija išliko: 18-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 64 % pacientų, o 24-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 77 % pacientų. Tyrime ZUMA-7 57 % iš 141 paciento, kurių duomenis galima buvo įvertinti pradinio vertinimo metu, aptikta B ląstelių. Po gydymo Yescarta pacientų, kuriems aptinkama B ląstelių, dalis sumažėjo: 3-įjį mėnesį B ląstelių aptikta 38 % pacientų, o 6-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 41 % pacientų. B ląstelių atsistatymo pradžia pirmiausia pastebėta 9-ąjį mėnesį, kai B ląstelių aptikta 58 % pacientų. Laikui bėgant B ląstelių atsistatymo tendencija išliko: 18-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 64 % pacientų, o 24-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 84 % pacientų. 75 % iš 113 FL sirgusių pacientų, kurių duomenis buvo galima įvertinti pradinio vertinimo metu tyrime ZUMA-5, aptikta B ląstelių. Po gydymo Yescarta pacientų, kuriems aptinkama B ląstelių, dalis sumažėjo: 3-įjį mėnesį B ląstelių aptikta 40 % pacientų. Po kurio laiko pastebėtas B ląstelių atsistatymas, o 24-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 61 % pacientų. Nereikalauta stebėti pacientų progresavus ligai, todėl dauguma pacientų, kurių mėginius buvo galima įvertinti, į gydymą reagojo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atsinaujinusi arba atspari DDBLL, PTBLL ir dėl folikulinės limfomos pasireiškusi DDBLL po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo (ZUMA-1)

Iš viso 108 pacientai gydyti Yescarta I/II fazės atvirojo, daugiacentrio, vienos grupės tyrimo su pacientais, sergančiais a/a agresyvia B ląstelių ne Hodžkino limfoma (NHL), metu. Veiksmingumas paremtas 101 paciento, dalyvavusio II tyrimo fazėje, duomenimis, įskaitant pacientus, sergančius histologiškai patvirtinta DDBLL (N = 77), PTBLL (N = 8) arba dėl folikulinės limfomos pasireiškusia DDBLL (N = 16) pagal 2008 m. PSO klasifikaciją. ZUMA-1 tyrimo DDBLL grupėje buvo ir pacientai, sergantys kitaip neapibūdinta DDBLL, kitų potipių DDBLL ir HGBL pagal 2016 m. PSO klasifikaciją. Keturiasdešimt septyniems pacientams buvo galima įvertinti MYC, BCL-2 ir BCL-6 būklę. Trisdešimčiai nustatyta DDBLL esant dviem raiškoms (perteklinė MYC ir BCL-2 baltymo raiška); 5-iems nustatyta HGBL su MYC, BCL-2 arba BCL-6 genų translokacija (dvigubas ir

trigubas atitikmuo), o 2 pacientams nustatyta kitaip neapibūdinta HGBL. Šešiasdešimt šešiams pacientams buvo galima nustatyti kilmės ląstelių klasę (germinacinio centro B ląstelių tipas [GCB] arba suaktyvėjusių B ląstelių tipas [angl. ABC]). Iš jų 49 pacientams nustatytas GCB tipas, o 17 pacientų – ABC tipas.

Tyrimui buvo tinkami ≥ 18 metų pacientai, sergantys atsparia liga, kuri apibrėžiama kaip progresuojanti liga (PL) arba stabili liga (SL), kaip geriausias atsakas į paskutinįjį gydymo metodą, arba liga, kuri progresavo per 12 mėnesių po autologinių kamieninių ląstelių transplantavimo (AKLT). Pacientai, kurių liga buvo atspari chemoterapijai arba atsinaujino po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų, paprastai nebuvo tinkami hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijai. Pacientams anksčiau turėjo būti taikyta bent anti-CD20 antikūnų terapija ir gydymo režimas skiriamas antraciklinų. Pacientai, kurie sirgo CNS limfoma, patyrė alogeninių kamieninių ląstelių transplantaciją (KLT) arba kuriems anksčiau taikyta anti-CD19 CAR ar kitų genetiškai modifikuotų T ląstelių terapija, tyrime dalyvauti negalėjo. Pacientai, kuriems anksčiau buvo CNS sutrikimų (tokių kaip traukuliai arba galvos smegenų kraujagyslių išemija), kurių širdies išstūmimo frakcija mažesnė kaip 50 % arba kvėpuojant kambario oru prisotinimas deguonimi mažesnis kaip 92 %, arba sergantys autoimunine liga, kurią būtina gydyti imunosupresiniais vaistinėmis preparatais, nebuvo tinkami tyrimui. Stebėjimo trukmės mediana buvo 63,1 mėnesio (tebevyksta). Pacientų demografinių duomenų suvestinė pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimo ZUMA-1 II fazės demografinių duomenų santrauka (12 mėnesių analizė)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė (ITT) 1 + 2 grupė (N = 111)	Visi gydyti (mITT) 1 + 2 grupė (N = 101)
<i>Amžius (metai)</i>		
Mediana (min., maks.)	58 (23; 76)	58 (23; 76)
≥ 65	23 %	24 %
Vyrai	69 %	67 %
<i>Rasė</i>		
Baltaodžiai	85 %	86 %
Azijiečiai	4 %	3 %
Juodaodžiai	4 %	4 %
<i>ECOG funkcinė būklė</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Ankstesnių terapijų skaičiaus mediana (min., maks.)	3 (1; 10)	3 (1; 10)
Pacientai, sergantys ankstesnėmis ≥ 2 terapijomis atsparia liga	77 %	76 %
Pacientai, kurių liga atsinaujino per 1 metus po AKLT	20 %	21 %
Pacientai, kurių tarptautinis prognozės indeksas 3 arba 4	46 %	46 %
Pacientai, sergantys III arba IV stadijos liga	85 %	85 %

AKLT – autologinių kamieninių ląstelių transplantacija; ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); ITT – ketinimas gydyti (angl. *intention-to-treat*); mITT – modifikuotas ketinimas gydyti (angl. *modified intention-to-treat*).

Yescarta buvo skiriamas kaip vienkartinė 2×10^6 anti-CD19 CAR T ląstelių/kg tikslinės dozės infuzija po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimo, kurį sudarė 500 mg/m² į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m² į veną vartojamo fludarabino, juos skiriant 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienas prieš gydymą Yescarta. Tarpinės chemoterapijos tarp leukaferėzės ir limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos taikyti neleista. Visi pacientai buvo gydomi lignoninėje ne mažiau kaip 7 paras po Yescarta infuzijos, kad juos būtų galima stebėti.

Yescarta skirtas 101 iš 111 pacientų, kuriems buvo atlikta leukaferėzė. Devyni pacientai nebuvo gydomi daugiausia dėl progresuojančios ligos arba sunkių nepageidaujamų reiškinių po įtraukimo į tyrimą ir prieš ląstelių gavimą. Vienas iš 111 pacientų negavo vaistinio preparato, nes nepavyko gamyba. Laiko nuo leukaferėzės iki vaistinio preparato gavimo mediana buvo 17 parų (ribos: nuo 14 iki 51 paros), o laiko nuo leukaferėzės iki infuzijos mediana buvo 24 paros (ribos: nuo 16 iki

73 parų). Dozės mediana buvo $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T ląstelių/kg. ITT populiaciją sudarė visi pacientai, kuriems atlikta leukaferėzė; mITT – visi pacientai, vartoję Yescarta.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD). Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė (AT), bendrasis išgyvenamumas (BI) ir nepageidaujamų reiškinių sunkumas. Iš anksto buvo numatyta, kad OAD bus ištirtas 92 pirmiesiems gydytiems pacientams, ir šis dydis buvo reikšmingai didesnis negu iš anksto numatytas 20 % dažnis ($P < 0,0001$).

Atlikus pagrindinę analizę, remiantis mITT populiacija (minimali stebėjimo trukmė 6 mėnesiai), nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimu OAD buvo 72 %, o visiško atsako (VA) dažnis sudarė 51 %. Atlikus 12 mėnesių stebėjimo analizę (5 lentelė), OAD buvo 72 %, o visiško atsako (VA) dažnis sudarė 51 %. Laiko iki atsako mediana buvo 1,0 mėnesio (ribos: nuo 0,8 iki 6,3 mėnesio). Pacientams, kuriems pasiektas VA, AT buvo didesnė, palyginti su tais, kurių geriausias atsakas buvo tik dalinis (DA). Iš 52 pacientų, kuriems pasiektas VA, 7 pacientams nustatyta SL, o 9 pacientams, kuriems pagal pirminį naviko vertinimą gautas DA, vėliau, net po 6,5 mėnesio, pasiektas VA. PTBLL ir dėl folikulinės limfomos išsivysčiusia DDBLL sirgusiems pacientams OAD buvo 88 %. VA dažniai atitinkamai siekė 75 % ir 56 %. ITT populiacijoje, kurią sudarė 111 pacientų, OAD buvo 66 %, o VA siekė 47 %. Kiti rezultatai atitiko mITT populiacijos pacientų rezultatus.

Kaip parodė 24 mėnesių stebėjimo analizę, atlikta remiantis mITT populiacija (nepriklausomo peržiūros komiteto rezultatai), OAD ir VA rodiklis buvo atitinkamai 74 % ir 54 %. Laiko iki atsako mediana buvo 1,0 mėnesio (ribos: nuo 0,8 iki 12,2 mėnesio). Pacientams, kuriems pasiektas VA, AT buvo didesnė, palyginti su tais, kurių geriausias atsakas buvo tik dalinis (DA) (5 lentelė). Iš 55 pacientų, kuriems pasiektas VA, 7 pacientams nustatyta SL, o 10 pacientų, kuriems pagal pirminį naviko vertinimą gautas DA, vėliau, praėjus 12 mėnesių po Yescarta infuzijos, pasiektas VA. Atsako trukmės mediana ir bendrojo išgyvenamumo mediana nepasiektos (5 lentelė). Atlikus 36 mėnesių analizę (stebėjimo tyrimo trukmės mediana 39,1 mėnesio), BI mediana buvo 25,8 mėnesio, o 47 pacientai (47 %*) tebebuvo gyvi. Atlikus 48 mėnesių analizę (stebėjimo tyrimo trukmės mediana 51,1 mėnesio), BI mediana buvo 25,8 mėnesio, o 43 pacientai (44 %*) tebebuvo gyvi. Atlikus 60 mėnesių analizę (stebėjimo tyrimo trukmės mediana 63,1 mėnesio), BI mediana buvo 25,8 mėnesio, o 42 pacientai (43 %*) tebebuvo gyvi.

*Kaplando-Mejerio 3, 4 ir 5 metų BI rodiklių įverčiai buvo atitinkamai 47 %, 44 % ir 43 %.

Tyrimo ZUMA-1 I fazės metu buvo gydomi 7 pacientai. Atsakas gautas penkiems pacientams, įskaitant 4 VA atvejus. Per 12 mėnesių stebėjimo analizę, praėjus 24 mėnesiams po Yescarta infuzijos, 3 pacientams išliko VA. Per 24 mėnesių stebėjimo analizę, praėjus 30–35 mėnesiams po Yescarta infuzijos, šiems 3 pacientams VA tebebuvo išlikęs.

5 lentelė. Tyrimo ZUMA-1 II fazės veiksmingumo rezultatų santrauka

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė (ITT) 1 + 2 grupė (N = 111)		Visi gydyti (mITT) 1 + 2 grupė (N = 101)	
	12 mėn. analizė	24 mėn. analizė	12 mėn. analizė	24 mėn. analizė
OAD (%) [95 % PI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
VA (%)	47	50	51	54
AT ^a , mediana (ribos), mėnesiai	14,0 (0,0; 17,3)	NĮ (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NĮ (0,0; 29,5)
AT ^a , VA, mediana (ribos), mėnesiai	NĮ (0,4; 17,3)	NĮ (0,4; 29,5)	NĮ (0,4; 17,3)	NĮ (0,4; 29,5)
BI, mediana (mėnesiai) [95 % PI]	17,4 (11,6; NĮ)	17,4 (11,6; NĮ)	NĮ (12,8; NĮ)	NĮ (12,8; NĮ)
6 mėn. BI (%) [95 % PI]	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 mėn. BI (%) [95 % PI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė (ITT) 1 + 2 grupė (N = 111)		Visi gydyti (mITT) 1 + 2 grupė (N = 101)	
12 mėn. BI (%) [95 % PI]	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 mėn. BI (%) [95 % PI]	netaikoma	47,7 (38,2; 56,7)	netaikoma	50,5 (40,4; 59,7)

PI – pasikliautinis intervalas; VA – visiškas atsakas; AT – atsako trukmė; ITT – ketinimas gydyti; mITT – modifikuotas ketinimas gydyti; NĮ – negalima įvertinti (nepasiekta); OAD – objektyvaus atsako dažnis; BI – bendras išgyvenamumas.

a. Pacientams, kuriems atlikta kamieninių ląstelių transplantacija (KLT), atsako trukmės skaičiavimas buvo nutrauktas, nors atsakas tęsėsi.

Pastaba: 12 mėnesių analizės stebėjimo mediana buvo 15,1 mėnesio. 24 mėnesių analizės stebėjimo mediana buvo 27,1 mėnesio. Bendras išgyvenamumas apima laiką nuo leukaferėzės datos (ITT) arba Yescarta infuzijos (mITT) iki mirties dėl bet kokios priežasties.

SCHOLAR-1

Buvo atlikta retrospektyvi, pacientų lygmens, jungtinė baigčių analizė, tiriant atsparią agresyvią NHL (N = 636) (Crump *et al.*, 2017), skirta patvirtinti iš anksto numatytą kontrolinį 20 % atsako dažnį ir istorinį kontekstą ZUMA-1 rezultatams interpretuoti. Į analizę buvo įtraukti pacientai, kuriems į paskutinį terapijos metodą negauta atsako (SL arba DA) arba kurių liga atsinaujino per 12 mėnesių po AKLT. Vertintas atsakas ir išgyvenamumas po gydymo taikant standartinę terapinę priežiūrą. OAD buvo 26 % [95 % PI (21, 31)], o VA dažnis buvo 7 % [95 % PI (3, 15)], BI mediana buvo 6,3 mėnesio.

DDBLL ir HGBL, atsinaujinusi per 12 mėnesių nuo pirmosios chemoimunoterapijos užbaigimo arba jai atspari (ZUMA-7)

Yescarta veiksmingumas ir saugumas suaugusiems a/a didelių B ląstelių limfoma (DBLL) sergantiems pacientams pademonstruotas III fazės atsitiktinių imčių atvirajame daugiacentriame tyrime (ZUMA-7). Į tyrimą įtrauktiems pacientams daugiausia buvo nustatyti DDBLL ir HGBL ligų potipiai, remiantis 2016 m. PSO klasifikacija, ir visi pacientai buvo gydyti pirmosios rituksimabu ir antraciklinu paremta chemoterapija. Bendrai 359 pacientams atsitiktinių imčių metodu 1:1 santykiu buvo paskirta vienkartinė Yescarta infuzija arba SOCT (apibūdinamas kaip 2–3 standartinės chemoimunoterapijos ciklai [R-ICE, R-DHAP arba R-DHAX, R-ESHAP, arba R-GDP], po kurių taikoma didelės dozės terapija [HDT] ir ASCT tiems, kuriems buvo ligos atsakas). Atsitiktinių imčių metodas buvo stratifikuotas pagal atsaką į pirmosios terapiją (pirminis atsinaujinimas palyginti su atkryčiu po ≤ 6 mėnesių po pirmosios terapijos, palyginti su atkryčiu po > 6 ir ≤ 12 mėnesių po pirmosios terapijos) ir antraeilę pagal amžių koreguotą tarptautinį prognostinį indeksą (TPI) (nuo 0 iki 1 palyginti su nuo 2 iki 3), kaip įvertinta atrankos metu. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija, aptikta piktybinių ląstelių galvos ir stuburo smegenų skystyje arba nustatyta galvos smegenų metastazių, funkcinė būklė pagal ECOG skalę – 2 ar daugiau ir anksčiau pasireiškusio centrinės nervų sistemos limfoma. Pacientai su aktyviomis arba sunkiomis infekcijomis nebuvo įtraukti, tačiau pacientams su paprastąja šlapimo takų infekcija ir nekomplikuotu bakteriniu faringitu buvo leidžiama dalyvauti, jeigu jie reagavo į aktyvų gydymą.

Po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos Yescarta buvo skiriama kaip vienkartinė infuzija į veną tikslinė 2×10^6 anti-CD19 CAR T ląstelių/kg doze (didžiausia leidžiama dozė: 2×10^8 ląstelių). Limfocitų kiekį mažinantį režimą sudarė 500 mg/m² į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m² į veną vartojamo fludarabino, abu juos skiriant 5-ą, 4-ą ir 3-ią parą prieš skiriant Yescarta. Pacientams, kuriems liga atrankos metu labai sunki, tarp leukaferėzės ir limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos galima skirti ligos eigos nekoreguojančią jungiančiąją terapiją, kuriai vartojami tik kortikosteroidai.

Bendroje tyrimo populiacijoje amžiaus mediana buvo 59 metai (ribos: nuo 21 iki 81 metų); 66 % buvo vyrai ir 83 % buvo baltaodžiai. Septyniasdešimt keturiems procentams pacientų buvo pirminė atsinaujinusi DBLL ir 26 % pacientų atkrytis pasireiškė per 12 mėnesių po pirmosios terapijos. Pacientams nustatytas antraeilis pagal amžių koreguotas 0–1 (55 %) arba 2–3 (45 %) TPI įvertis ir 0 (54 %) arba 1 (46 %) funkcinė būklė pagal ECOG skalę.

Yescarta ir SOCT grupių pacientai buvo kategorizuojami kaip sergantieji nepatikslinkta kitur / neklasifikuojama kitur DDBLL (atitinkamai 126 pacientai ir 120 pacientų); dėl folikulinės limfomos pasireiškusia DDBLL (atitinkamai 19 pacientų ir 27 pacientai); HGBL su *MYC*, *BCL2* ir (arba) *BCL6* translokacija (dvigubas ir trigubas atitiktumu) (atitinkamai 31 pacientas ir 25 pacientai) arba kitur nepatikslinkta HGBL (1 pacientas SOCT grupėje); likę tiriamieji buvo kategorizuojami kaip nepatvirtinti, trūkstami ar kitaip.

Iš 180 pacientų, atsitiktinių imčių metodu atrinktų vartoti Yescarta, 178 atlikta leukaferėzė ir 170 buvo gydomi Yescarta. Iš gydytų pacientų 60 (33 %) buvo skiriama tarpinė terapija kortikosteroidais. Gamybos trikdžių nebuvo. Aštuoni pacientai (4 %) nebuvo gydomi po leukaferėzės, daugiausiai dėl progresuojančios ligos, sunkių nepageidaujamų reiškinių arba mirties. Laiko mediana nuo leukaferėzės iki vaistinio preparato išleidimo buvo 13 parų (ribos: nuo 10 iki 24 parų), o nuo leukaferėzės iki Yescarta infuzijos buvo 26 paros (ribos: nuo 16 iki 52 parų). Dozės mediana buvo $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T ląstelių/kg. Visi 170 pacientų, kuriems buvo skiriamas Yescarta, buvo stebimi gydymo įstaigoje mažiausiai 7 paras. Iš 179 pacientų, atsitiktinių imčių metodu atrinktų gauti SOCT, 64 pacientams (36 %) buvo skiriama HDT-ASCT.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be kitų reiškinių (IBKR), kaip nustatyta centralizuotu koduotu vertinimu. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo OAD ir BI. Veiksmingumo rezultatų santrauka bendroje populiacijoje pateikta 6 lentelėje, o IBKR ir BI Kaplano-Meierio kreivės atitinkamai pateiktos 1 pav. ir 2 pav. 24 mėnesių IBKR buvo 40,5 % [95 % PI: 33,2;47,7] Yescarta grupėje ir 16,3 % [95 % PI: 11,1; 22,2] SOCT grupėje. Pirminės IBKR analizės metu išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) remiantis centriniu vertinimu Yescarta grupėje buvo 14,7 mėnesio (95 % PI: 5,4, NĮ) palyginti su 3,7 mėnesio (95 % PI: 2,9; 5,3) SOCT grupėje (RS: 0,490 [95 % PI: 0,368; 0,652]). Tyrimo trukmės mediana pirminės IBKR analizės metu buvo 24,9 mėnesio, o pirminės BI analizės metu – 47,2 mėnesio. Pirminė BI analizė buvo atlikta pasibaigus protokole nurodytam 5 metų laikotarpiui nuo pirmo tiriamojo įtraukimo į tyrimą. Yescarta pranašumas įrodytas statistiškai reikšmingai pagerėjus BI (žr. 6 lentelę). Apskaičiuotas 48 mėnesių BI rodiklis Yescarta grupėje buvo 54,6 %, o SOCT grupėje – 46,0 %. Po to, kai atsitiktinių imčių būdu paskyrus SOCT negauta atsako arba atsinaujino liga, penkiasdešimt septyniems procentams pacientų taikyta ląstelinė imunoterapija.

Apskritai Yescarta pranašumą rodė pasirinktuose pogrupiuose nustatytas pastovus veiksmingumas, įskaitant atsaką į pirmaeilę terapiją, antraeilį pagal amžių koreguotą TPI įvertį, funkcinę būklę pagal ECOG skalę, amžių, dviejų ekspresorių limfomos būseną ir HGBL ligos potipį (žr. 3 pav.). Tarp Yescarta vartojusių pacientų, centrinės laboratorijos duomenimis sergančių HGBL, IBKR pagerėjo labiau nei tarp gavusių SOCT (RS: 0,285 [95 % PI: 0,137; 0,594]). Bendrasis atsako dažnis (BAD) buvo 81 % (95 % PI: 62,5 %, 92,5 %), o VR dažnis buvo 68 % (95 % PI: 48,6 %, 83,3 %) Yescarta gydytiems pacientams, palyginti su atitinkamai 42 % (95 % PI: 23,4 %, 63,1 %) ir 23 % (95 % PI: 9,0 %, 43,6 %) SOCT grupėje. Pacientams, centrinės laboratorijos duomenimis sergantiems HGBL, vartojant Yescarta, BI RS, palyginti su SOCT, buvo 0,735 [95 % PI: 0,338; 1,600].

6 lentelė. Tyrimo ZUMA-7 veiksmingumo rezultatų santrauka

	Yescarta N = 180	Standartinis gydymas N = 179
IBKR^a		
Reiškinių skaičius (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana, mėnesiai [95 % PI] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratifikuotas rizikos santykis [95 % PI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratifikuota log-rank p-vertė ^c	< 0,0001	
OAD (%) [95 % PI]^a	83 [77,1;88,5]	50 [42,7; 57,8]
Šansų santykis [95 % PI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratifikuoto CMH testo p-vertė ^c	< 0,0001	
Visiško atsako dažnis (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Dalinio atsako dažnis (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

	Yescarta N = 180	Standartinis gydymas N = 179
BI^d		
Reiškinų skaičius (%)	82 (46)	95 (53)
BI mediana, mėnesiai [95 % PI] ^b	NP (28,6; NĮ)	31,1 (17,1; NĮ)
Stratifikuotas rizikos santykis [95 % PI]	0,726 (0,540; 0,977)	
Stratifikuota logaritminė ranginė p-vertė ^{c,e}	0,0335	

PI – pasikliautinis intervalas; CMH – Cochran-Mantel-Haenszel; IBKR – išgyvenamumas be kitų reiškinių; NĮ – negalima įvertinti; NP – nepasiekta; OAD – objektyvaus atsako dažnis; BI – bendras išgyvenamumas.

a. Remiantis centriniu vertinimu, atliktu pirminės IBKR analizės metu

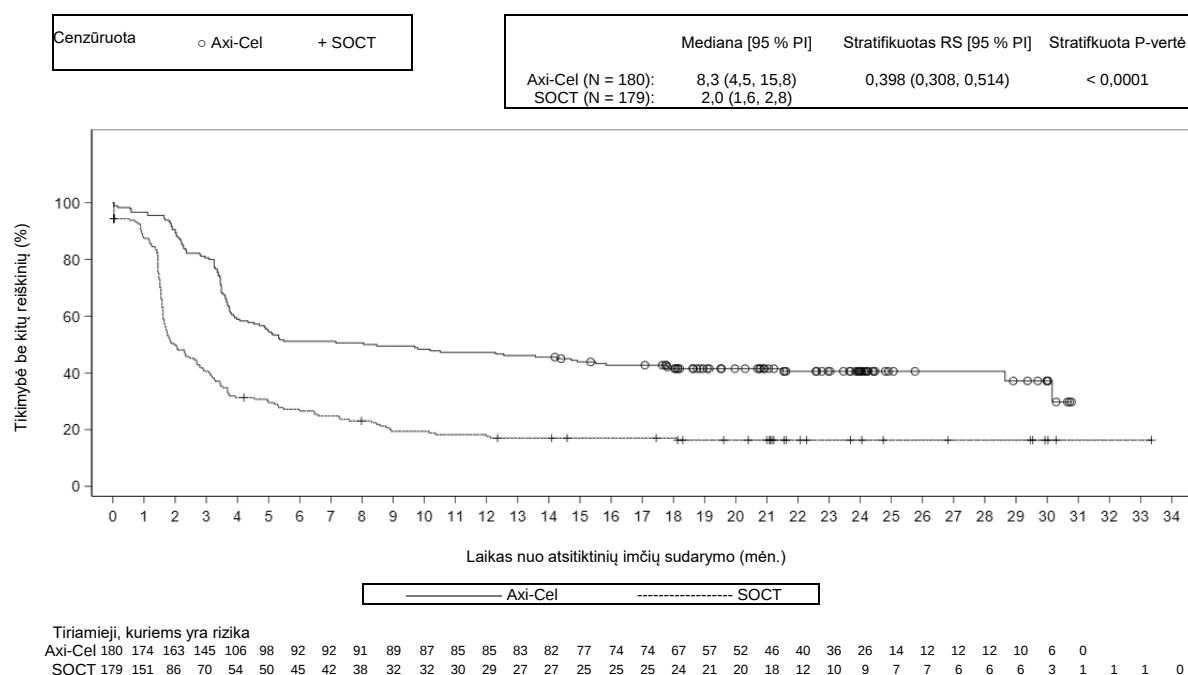
b. Kaplano-Meierio metodas

c. p-vertės yra dvipusės. Stratifikuotas logaritminis ranginis testas arba stratifikuotas CMH, pakoreguotas pagal atsaką į pirmąją terapiją (pirmajai terapijai atspari liga, palyginti su atkryčiu po ≤ 6 pirmosios terapijos mėnesių, palyginti su atkryčiu po > 6 ir ≤ 12 pirmosios terapijos mėnesių) ir antrąją pagal amžių pakoreguotas Tarptautinis prognostinis indeksas (nuo 0 iki 1, palyginti su nuo 2 iki 3)

d. Remiantis vertinimu, atliktu pirminės BI analizės metu (po penkerių metų nuo pirmojo į tyrimą įtraukto tiriamojo)

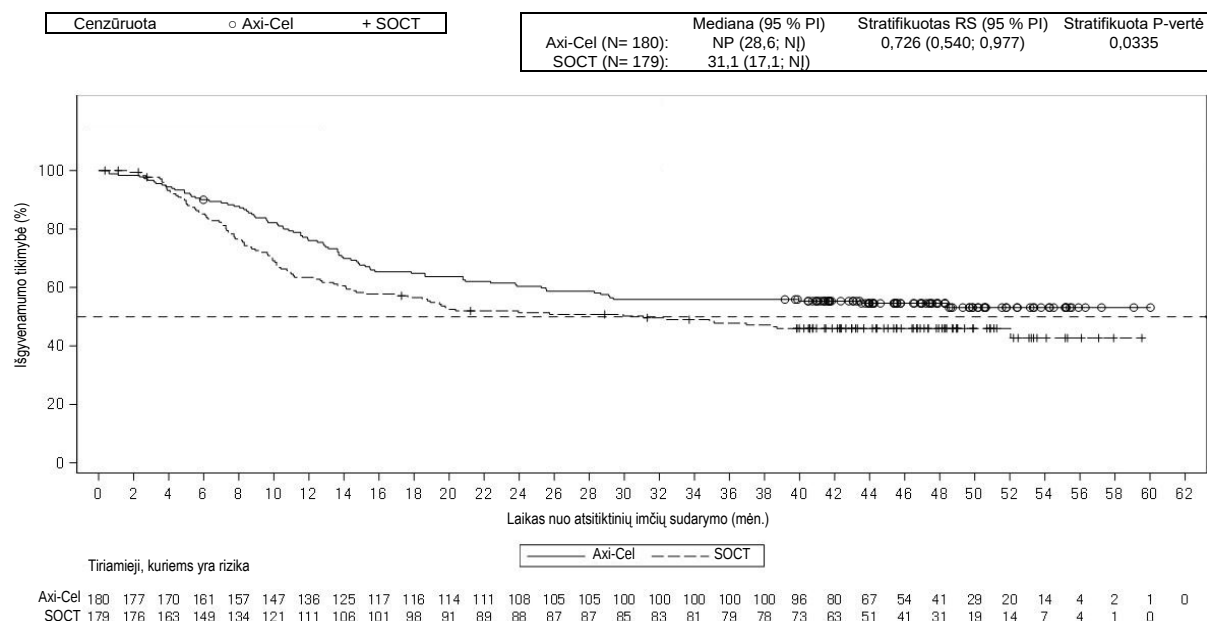
e. Atliekant pirminę BI analizę, p-vertė lyginama su 0,0482, dvipuse veiksmingumo riba (reikšmingumo lygiu)

1 pav. Kaplano-Meierio išgyvenamumo be kitų reiškinių diagrama tyrime ZUMA-7



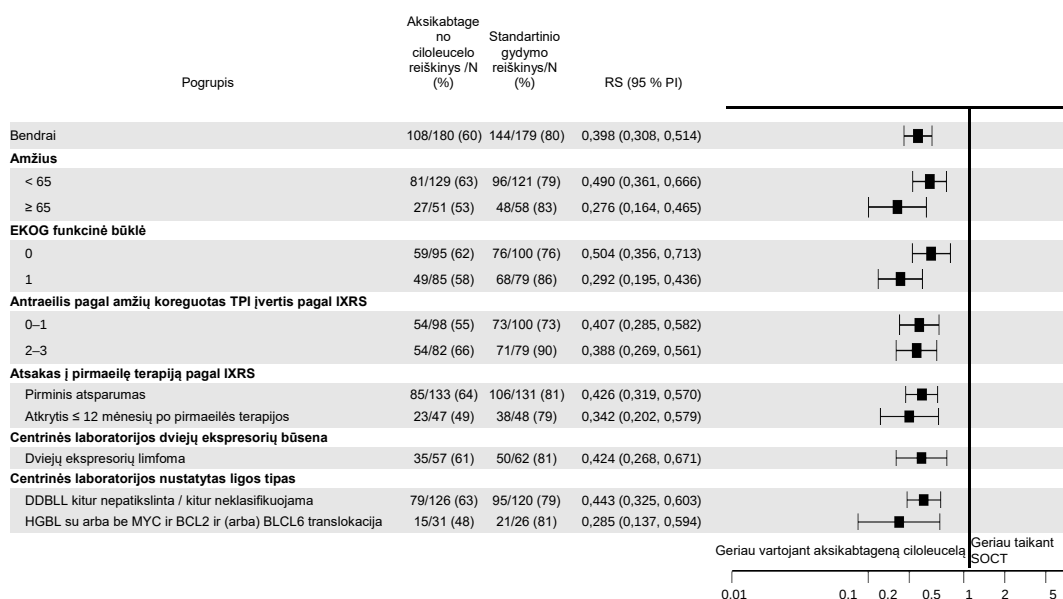
PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; SOCT – standartinis gydymas (angl. *standard of care treatment*).

2 pav. Kaplano-Meierio bendro išgyvenamumo diagrama tyrime ZUMA-7



PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; NĮ – neįvertinamas; SOCT – standartinis gydymas.
 Pastaba: tiriamiesiems, kuriems negauta atsako į SOCT, galėjo būti taikomas tolesnis limfomos gydymas, įskaitant anti-CD19 CAR T ląstelių terapiją, nenumatytą protokolo reikalavimuose.

3 pav. Pasirinktų tyrimo ZUMA-7 pogrupių išgyvenamumo be kitų reiškinių metaanalizės diagrama



PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; IxRS (angl. *interactive voice/web response system*) – interaktyvi balso / tinklo atsako sistema; SOCT – standartinis gydymas.
 Pastaba: pirminės IBKR analizės metu ligos tipas centrinės laboratorijos duomenimis patvirtintas 303 iš 359 pacientų, likusius pacientus centrinė laboratorija kategorizavo kaip nepatvirtintus, trūkstantus ir kitaip.

BI pranašumas vartojant Yescarta yra pastovus visuose kliniškai reikšminguose pogrupiuose.

Atsinaujinusi arba atspari FL po trijų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo (ZUMA-5)
 Yescarta veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems FL, buvo vertinami atliekant II fazės vienos grupės atvirąjį daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo a/a FL pagal 2016 m. PSO klasifikaciją sergantys pacientai.

Tyrimui buvo tinkami ≥ 18 metų pacientai, sergantys atsparia liga, anksčiau gydyti taikant 2 arba daugiau terapijos metodų. Ankstesni terapijos metodai turėjo apimti anti-CD20 monokloninių antikūnų taikymą, juos derinant su alkilinančiu vaistiniu preparatu (gydymas vien tik anti-CD antikūnų vaistiniu preparatu nebuvo laikomas tinkamu terapijos metodu). SL sergantys pacientai (nepatiriantys ligos atsinaujinimų), kuriems prieš > 1 metus pabaigta paskutinė terapija, nebuvo laikomi tinkamais tyrimui. Pacientai, kurie sirgo CNS limfoma, patyrė alogeninių KLT arba kuriems anksčiau taikyta anti-CD19 CAR ar kitų genetiškai modifikuotų T ląstelių terapija, tyrime dalyvauti negalėjo. Pacientai, kuriems anksčiau buvo CNS sutrikimų (tokių kaip traukuliai arba galvos smegenų kraujagyslių išemija), kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija mažesnė kaip 50 % arba kvėpuojant kambario oru prisotinimas deguonimi mažesnis kaip 92 %, arba sergantys autoimunine liga, kurią būtina gydyti imunosupresiniais vaistiniais preparatais, nebuvo tinkami tyrimui. Tyrime negalėjo dalyvauti pacientai, sergantys aktyvia arba sunkia infekcija, ir pacientai, sergantys 3b laipsnio FL. Realioji stebėjimo trukmė buvo 25,9 mėnesio (ribos: nuo 0,3 iki 44,3 mėnesio, tebevyksta). Pacientų demografinių duomenų suvestinė pateikta 7 lentelėje.

Pagrindinės analizės metu iš viso į tyrimą buvo įtraukti 122 FL sergantys pacientai (t. y. *kuriems buvo atlikta leukaferėzė*), įskaitant 75 pacientus, kuriems anksčiau taikyti 3 arba daugiau terapijos metodai. Laikotarpiu nuo pagrindinės analizės duomenų rinkimo pabaigos datos iki 24 mėnesių stebėjimo analizės duomenų rinkimo pabaigos datos į tyrimą nebuvo įtraukta nė vieno papildomo paciento, sergančio FL arba gydyto Yescarta.

7 lentelė. FL sergančių tyrimo ZUMA-5 pacientų demografinių duomenų santrauka (24 mėnesių analizė)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė (N = 122)	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė ir taikyti ≥ 3 terapijos metodai (N = 75*)
<i>Amžius (metai)</i>		
Mediana (min., maks.)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30 %	31 %
Vyrai	60 %	63 %
<i>Rasė</i>		
Baltaodžiai	93 %	93 %
Azijiečiai	2 %	4 %
Juodaodžiai	2 %	1 %
<i>ECOG funkcinė būklė</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Didelis naviko mastas, kaip apibrėžiama pagal GELF kriterijus	52 %	57 %
Ankstesnių terapijų skaičiaus mediana (min., maks.)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Pacientai, sergantys ankstesnėms ≥ 2 terapijoms atsparia liga	30 %	24 %
Pacientai, sergantys III arba IV stadijos liga	86 %	86 %
Pacientai, kuriems anksčiau atliktas autologinių kamieninių ląstelių transplantavimas	25 %	29 %
Anksčiau skirtas PI3K inhibitorius	26 %	40 %
Laikas nuo pirmosios sudėtinės anti-CD20 chemoterapijos iki ligos atsinaujinimo < 24 mėnesiai	54 %	51 %

ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); GELF – „Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires“.

* Visi pacientai, kuriems vietoje patvirtinta diagnozė, įskaitant 60 pacientų, kuriems diagnozė buvo patvirtinta centre. Pacientų, kuriems atlikta leukaferėzė (n = 75), ir gydytų pacientų (n = 73) skaičius.

Yescarta buvo skiriamas kaip vienkartinė 2×10^6 anti-CD19 CAR T ląstelių/kg tikslinės dozės infuzija po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimo, kurį sudarė 500 mg/m² į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m² į veną vartojamo fludarabino, abu juos skiriant 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienas prieš gydymą Yescarta. Visi pacientai buvo gydomi ligoninėje ne mažiau kaip 7 paras po Yescarta

infuzijos, kad juos būtų galima stebėti. Tyrimų ZUMA-5 ir ZUMA-1 metu gauti nuoseklūs Yescarta vartojimo ir stebėjimo rezultatai.

Pagrindinė analizė buvo atlikta, kai bent 80 paciliui į tyrimą įtrauktų FL sergančių pacientų buvo stebėti bent 12 mėnesių po pirmojo atsako į gydymą įvertinimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo OAD. Antrinės vertinamosios baigtys buvo VA dažnis, OAD ir VA, nustatyti pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyti 3 arba daugiau terapijos metodų, AT, BI ir IBLP bei nepageidaujamų reiškinių dažnis. Trys iš 122 FL sergančių pacientų, kurie pirminės analizės metu jau buvo įtraukti į tyrimą, nebuvo gydomi, nes, pirmiausia, nebuvo tinkami tyrimui, prieš gydymą jiems buvo pasiektas VA arba prieš gydymą jie mirė.

24 mėnesių stebėjimo analizė buvo atlikta, kai bent 80 FL sergančių pacientų buvo stebėti bent 24 mėnesius po infuzijos.

Atlikus 24 mėnesių stebėjimo analizę, daugiau nei vienam pacientui nebuvo atlikta leukaferėzė, nei skirtas gydymas Yescarta. Gamybos defektų nebuvo. Laiko nuo leukaferėzės iki vaistinio preparato išleidimo mediana buvo 12 parų (ribos: nuo 10 iki 37 parų), laiko nuo leukaferėzės iki vaistinio preparato gavimo mediana buvo 17 parų (ribos: nuo 13 iki 72 parų), o nuo leukaferėzės iki Yescarta infuzijos – 27 paros (ribos: nuo 19 iki 330 parų). Dozės mediana buvo $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T ląstelių/kg.

Baigus rinkti pagrindinės analizės duomenis, į tyrimą buvo įtraukti 122 FL sergantys pacientai. 75-ių į tyrimą įtrauktų FL sergančių pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyti 3 arba daugiau terapijos metodų, OAD buvo 91 %, o VA dažnis – 77 %.

24 mėnesių stebėjimo analizė buvo atlikta vertinant 122 į tyrimą įtrauktus FL sergančius pacientus, iš kurių 119 buvo gydomi Yescarta. Iš 122 į tyrimą įtrauktų FL sergančių pacientų 75 pacientams anksčiau buvo taikyti 3 arba daugiau terapijos metodai, kurie lėmė 91 % OAD ir 77 % VA dažnį. Laiko iki atsako mediana buvo 1 mėnuo (ribos: nuo 0,8 iki 3,1 mėnesio), AT mediana buvo 38,6 mėnesio, o pacientų, kuriems 24-ąjį mėnesį buvo pasiektas ir tęsėsi atsakas į gydymą, dalis buvo 62 %. Dvidešimt devyniems iš 75 FL sergančių pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, iš pradžių buvo pasiektas DA, iš jų 19 pacientų vėliau pasiektas VA. Pogrūpių analizė apėmė OAD vertinimą šiems pacientams: kurie sirgo atsparia liga (88 %), kuriems buvo būdingas FLIPI balas ≥ 3 (94 %), didelė navikų masė (91 %), kurių liga progresavo per 24 mėnesius po pirmosios imunoterapijos (89 %) ir kuriems anksčiau taikytas gydymas PI3K inhibitoriumi (90 %). Svarbiausi veiksmingumo rezultatai, gauti FL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. Veiksmingumo rezultatų, gautų visiems į tyrimą ZUMA-5 įtrauktiems FL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, santrauka (24 mėnesių analizė)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė (ITT) N = 75*
OAD ^a , (%)	91 %
[95 % PI]	(82; 96)
VA, (%)	77 %
DA, (%)	13 %
AT ^b , mediana mėnesiais	38,6
[95 % PI]	(24,7; NĮ)
(ribos)	(0,0; 38,6)
Tebesitęsiantis atsakas (n)	42
Tęstinės remisijos dažnis ^b % [95 % PI]	
12 mėn.	79,5 (67,2; 87,6)
18 mėn.	75,5 (62,5; 84,6)
24 mėn.	67,6 (52,7; 78,7)

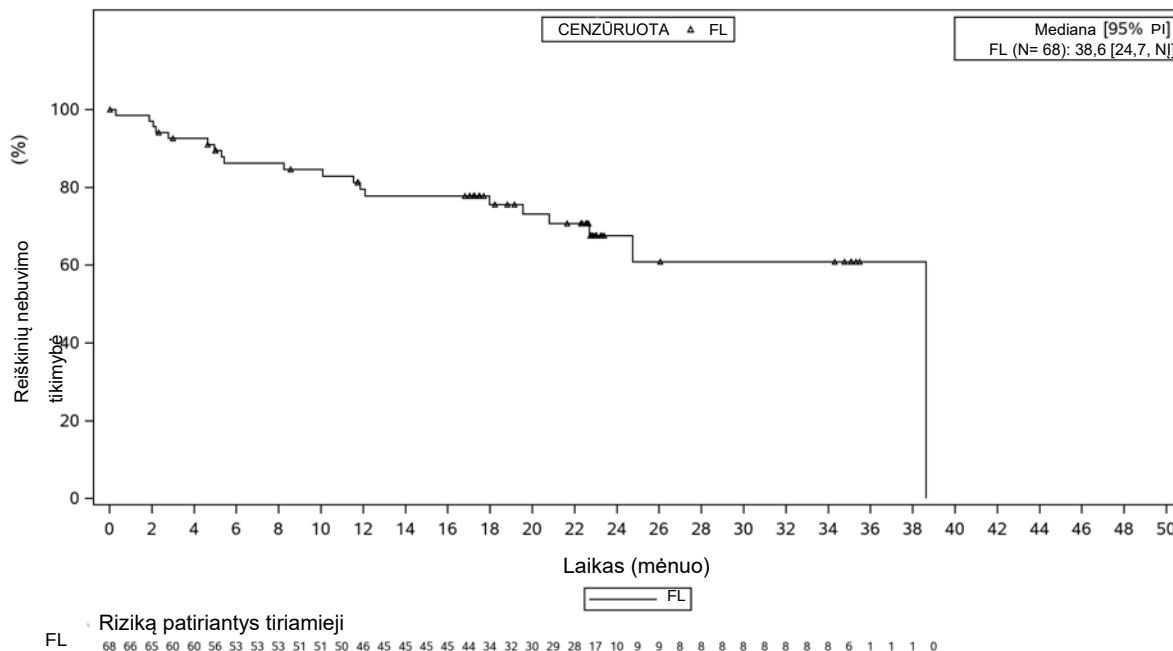
PI – pasiklioavimo intervalas; VA – visiškas atsakas; AT – atsako trukmė; ITT – ketinimas gydyti; NĮ – negalima įvertinti; OAD – objektyvaus atsako dažnis; DA – dalinis atsakas.

a. Pagal tarptautinės darbo grupės Lugano klasifikaciją (Cheson, 2014), įvertinus Nepriklausomam radiologijos priežiūros komitetui.

b. Vertinta nuo pirmojo objektyvaus atsako datos iki ligos progresavimo arba mirties datos.

* Visi pacientai, kuriems vietoje patvirtinta diagnozė, įskaitant 60 pacientų, kuriems diagnozė buvo patvirtinta centre. Pacientų, kuriems atlikta leukaferėzė (n = 75), ir gydytų pacientų (n = 73) skaičius.

4 pav. Kaplano-Meierio metodu nustatyta visos pacientų grupės, kuriai atlikta leukaferėzė ir gautas objektyvus atsakas, AT (FL sergantys pacientai, kuriems anksčiau taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, 24 mėnesių analizė, Nepriklausomas priežiūros komitetas)



PI – pasikliautinis intervalas; NI – negalima įvertinti.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Yescarta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis subrendusių B ląstelių neoplazmų gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Yescarta sudėtyje yra autologinių T ląstelių. Tikėtina, kad medžiagų apykaitos produktai bus būdingosios ląstelių skilimo medžiagos, susidarancios fiziologiniuose ląstelių klirensu procesuose. Todėl manoma, kad infuzuotos CAR T ląstelės laikui bėgant pasišalins.

Ląstelių kinetika

Po Yescarta infuzijos anti-CD19 CAR T ląstelės iš pradžių greitai plinta, o po to per 3 mėnesius jų kiekis sumažėja beveik iki pradinio lygio. Didžiausioji anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija pasiekta per pirmąsias 7–14 parų po Yescarta infuzijos dienos. Amžius (ribos: nuo 21 iki 80 metų) ir lytis neturėjo reikšmingo poveikio AUC ir didžiausiajai Yescarta koncentracijai.

Tarp tyrime ZUMA-1 dalyvavusių pacientų didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 38,3 ląstelės/μl (ribos: 0,8–1 513,7 ląstelės/μl); praėjus 1 mėnesiui po Yescarta infuzijos, mediana sumažėjo iki 2,1 ląstelės/μl (ribos: 0–167,4 ląstelės/μl), o praėjus 3 mėnesiams – iki 0,4 ląstelės/μl (ribos: 0–28,4 ląstelės/μl). Tarp tyrime ZUMA-7 dalyvavusių pacientų didžiausioji anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija kraujyje buvo 25,84 ląstelės/μl (ribos: nuo 0,04 iki 1 173,25 ląstelių/μl), kuri įvertinamiems pacientams per 3 mėnesius sumažėjo iki pradinio lygio (0,35 ląstelės/μl; ribos: nuo 0,00 iki 28,44 ląstelės/μl), bet buvo vis dar aptinkama 12 iš 30 įvertinamų pacientų iki 24 mėnesių po gydymo.

Tyrimė ZUMA-5 dalyvavusių FL sergančių pacientų didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 37,6 ląstelės/ μ l (ribos: 0,5–1 415,4 ląstelės/ μ l). Laiko nuo infuzijos iki didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 8 paros (ribos: 8–371 para). Per 3 mėnesius anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija sumažėjo beveik iki pradinio lygmens, mediana buvo 0,3 ląstelės/ μ l (ribos: 0–15,8 ląstelės/ μ l).

Tyrimė ZUMA-1 dalyvavusių pacientų anti-CD19 CAR T ląstelių skaičius kraujyje buvo tiesiogiai susijęs su objektyviu atsaku (VA arba DA). Anti-CD19 CAR T ląstelių didžiausiosios koncentracijos mediana pacientams, kuriems gautas atsakas (N = 71), sudarė 216 % atitinkamos medianos, nustatytos pacientams, kuriems negauta atsako (N = 25) (43,6 ląstelės/ μ l, palyginti su 20,2 ląstelės/ μ l). AUC₀₋₂₈ mediana, nustatyta pacientams, kuriems gautas atsakas (N = 71), sudarė 253 % atitinkamos medianos, nustatytos pacientams, kuriems negauta atsako (N = 25) (562 paros $\times$ ląstelės/ μ l, palyginti su 222 paromis $\times$ ląstelės/ μ l).

Tarp ZUMA-7 dalyvavusių pacientų anti-CD19 CAR T ląstelių skaičius kraujyje buvo tiesiogiai susijęs su objektyviu atsaku (VA arba DA). Anti-CD19 CAR T ląstelių didžiausiosios koncentracijos mediana pacientams, kuriems gautas atsakas (n = 142), buvo maždaug 275 % didesnė, palyginti su atitinkama mediana, nustatyta pacientams, kuriems negauta atsako (n = 20) (28,9 ląstelės/ μ l, palyginti su 10,5 ląstelės/ μ l). AUC₀₋₂₈ mediana, nustatyta pacientams, kuriems gautas atsakas (n = 142), buvo maždaug 417 % didesnė, palyginti su atitinkama mediana, nustatyta pacientams, kuriems negauta atsako (n = 20) (292,9 paros $\times$ ląstelės/ μ l, palyginti su 70,1 paros $\times$ ląstelės/ μ l).

Tyrimė ZUMA-5 dalyvavusių FL sergančių pacientų, kuriems pasiektas atsakas į gydymą (n = 112), didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana, palyginti su nepasiekusiais atsako į gydymą (n = 5), atitinkamai buvo 38,0 ląstelės/ μ l ir 31,3 ląstelės/ μ l. Pacientų, kuriems pasiektas atsakas į gydymą, palyginti su nepasiekusiais atsako į gydymą, AUC₀₋₂₈ mediana buvo atitinkamai 454,8 ląstelės/ μ l $\times$ paros ir 247,1 ląstelės/ μ l $\times$ paros.

Yescarta tyrimų su pacientais, turinčiais inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimų, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Yescarta sudaro inžineriniu būdu apdorotas žmogaus T ląstelės, todėl tipingų *in vitro* tyrimų, *ex vivo* modelių arba *in vivo* modelių, kuriuos pritaikius būtų galima tiksliai apibūdinti toksikologines iš žmogaus organizmo gauto vaistinio preparato savybes, nėra. Taigi tradicinių toksikologinių tyrimų, taikomų kuriant vaistą, neatlikta.

Yescarta kancerogeniškumo arba genotoksiškumo tyrimų neatlikta.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas Yescarta poveikis vaisingumui, reprodukciniams savybėms ir vystymuisi, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

„Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO)
Natrio chloridas
Žmogaus albuminas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

1 metai.

Po visiško atšildymo Yescarta stabilumas išlieka iki 3 valandų, laikant kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C). Visgi užbaigus atšildymą, Yescarta infuziją reikia pradėti per 30 minučių, o visa infuzija turi trukti ne ilgiau kaip 30 minučių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Yescarta turi būti laikomas skysto azoto garuose ($\leq -150\text{ °C}$), ir turi išlikti užšaldytas, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad jam būtų suleidžiamos gyvybingos ląstelės. Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Etileno vinilacetato užšaldytų produktų laikymo maišelis su sandariai prijungtu vamzdeliu ir dviem galimomis jungtimis. Maišelyje yra maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

Gabenimo kasetėje yra individualiai supakuotas vienas užšaldytų produktų laikymo maišelis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Dėl švitinimo vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Yescarta turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklose.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Yescarta, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka Yescarta kasetėje nurodytą paciento tapatybės informaciją.
- Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Yescarta infuzinio maišelio negalima išimti iš metalinės kasetės.
- Kai patvirtinsite paciento tapatybę, Yescarta infuzinį maišelį išimkite iš metalinės kasetės.
- Patikrinkite, ar paciento informacija metalinės kasetės etiketėje sutampa su nurodytąja infuzinio maišelio etiketėje.
- Prieš atšildydami infuzinį maišelį, apžiūrėkite, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų. Jei infuzinis maišelis pažeistas, taikykite vietos gairėse numatytas procedūras dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo (arba nedelsdami susisieki su „Kite“).

Atšildymas

- Infuzijos maišelį įdėkite į kitą maišelį.
- Yescarta atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje, arba naudodami vandens vonelę, arba taikydami sauso atšildymo metodą, kol infuzijos maišelyje nebebus matomo ledo. Infuzinio maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių gumulėlių, infuzinio maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją

Yescarta draudžiama praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje. Atšildymas trunka maždaug 3–5 minutes.

- Atšildytas Yescarta išlieka stabilus kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas.
- Visgi užbaigus atšildymą, Yescarta infuziją reikia pradėti per 30 minučių.

Skirimas

- Negalima naudoti leukocitus sulaikančio filtro.
- Prieš infuziją ir stebėjimo laikotarpiu reikia būti pasiruošus skirti tocilizumabą ir taikyti skubios pagalbos priemones. Išimtinio atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Yescarta skirta tik autologiniam vartojimui.
- Paciento tapatybė turi atitikti ant Yescarta infuzinio maišelio nurodytus tapatybės duomenis.
- Yescarta rekomenduojama skirti į centrinę veną.
- Prieš infuziją vamzdelį reikia užpildyti 9 mg/ml (0,9 %) steriliu natrio chlorido injekciniu tirpalu (0,154 mmol natrio mililitre).
- Visą Yescarta infuzinio maišelio turinį reikia per 30 minučių sulašinti veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurblį.
- Atsargiai sujudinkite infuzinį maišelį Yescarta infuzijos metu, kad nesusidarytų ląstelių sankaupos.
- Kai bus sulašintas visas Yescarta infuzinio maišelio turinys, infuzinį maišelį ir vamzdelius reikia atgalinio užpildymo būdu praplauti 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad pacientui būtų sulašinta kiek galima daugiau ląstelių.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Yescarta, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su su Yescarta (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1299/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugpjūčio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. liepos. 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Pagrindiniai elementai

Tocilizumabo prieinamumas ir įstaigos kvalifikacija

Registruotojas užtikrins, kad ligoninės ir su jomis susiję gydymo centrai, kuriuose išduodamas Yescarta, būtų kvalifikuoti pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:

- užtikrinti, kad gydymo įstaigoje kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama bent viena tocilizumabo dozė iki Yescarta infuzijos. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstančių vaistinių preparatų sąrašą, registruotojas turi užtikrinti galimybę vietoje taikyti tinkamas tocilizumabui alternatyvias CIS gydymo priemones;
- užtikrinti, kad paciento gydyme dalyvaujantys sveikatos priežiūros specialistai yra baigę mokomąją programą.
- Vykdamas kvalifikacijos mokymus vietoje, užtikrinti, kad SPS būtų informuoti apie būtinybę kreiptis į registruotoją ir gauti rekomendacijas dėl naviko mėginio paėmimo ir ištyrimo išsivysčius antriniam T ląstelių kilmės piktybiniam navikui.

Mokomoji programa. Prieš pradėdant Yescarta tiekimą kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionaline kompetentingąja tarnyba.

Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji programa

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje platinamas Yescarta, visi Yescarta galintys išrašyti, infuzuoti ir skirti sveikatos priežiūros specialistai gautų dokumentą su gairėmis, skirtomis:

- padėti identifikuoti CIS ir sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas;
- padėti valdyti CIS ir sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas;
- užtikrinti tinkamą CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų stebėjimą;
- pateikti visą susijusią informaciją pacientams;
- užtikrinti, kad apie nepageidaujamas reakcijas būtų tinkamai ir tiksliai pranešama;
- prieš paciento gydymą užtikrinti, jog gydymo centre kiekvienam pacientui paruošta bent po 1 tocilizumabo dozė; išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstančių vaistinių preparatų sąrašą, užtikrinti, kad vietoje būtų galima taikyti tinkamas alternatyvias CIS gydymo priemones;
- informuoti apie antrinių piktybinių navikų, išsivystančių iš T ląstelių, riziką.

Paciento mokomoji programa

Skirta informuoti ir paaiškinti pacientams:

- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Yescarta, riziką;
 - poreikį nedelsiant pranešti apie simptomus savo gydančiajam gydytojui;
 - poreikį išlikti netoli vietos, kurioje gavo Yescarta gydymą, ne trumpiau kaip 4 savaites po Yescarta infuzijos;
 - poreikį nuolat su savimi turėti įspėjamąją paciento kortelę.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant įvertinti saugumo savybių pobūdį, įskaitant ilgalaikį saugumą pacientams, turintiems B limfocitų piktybinių ligų ir gydytiems aksikabtagenu ciloleucelu poregistraciniu laikotarpiu, pareiškėjas turi atlikti tyrimą ir pateikti jo rezultatus pagal registro duomenis.	• Atnaujintos ataskaitos: Saugumo ataskaitos kasmet ir tarpinės ataskaitos kas 5 metus. • Galutinė tyrimo rezultatų ataskaita: 2043 m. birželio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ TALPYKLĖ (KASETĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 ląstelių infuzinė dispersija
aksikabtagenas ciloleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės T ląstelės, transdukuotos taikant retrovirusinį vektorių, koduojantį anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimerinį antigeno receptorių (CAR), atitinkančios tikslinę 2×10^6 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg dozę.
Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kilmės ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: „Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO), žmogaus albuminas, natrio chloridas.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Vienas infuzinis maišelis.

Turinys: maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nešvitinti.

Atšildydami atsargiai išmaišykite maišelio turinį.

NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.

SUSTOKITE. PRIEŠ pradėdami infuziją patvirtinkite paciento tapatybę.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti tik į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1299/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Lot:
„Kite“ paciento identifikacijos numeris:
Papildomas paciento identifikacijos numeris:
Paciento vardas ir pavardė:
Paciento gimimo data:
SEC:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

Duomenys nebūtini

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**INFUZIJOS MAIŠELIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Yescarta 0,4 – 2×10^8 ląstelių infuzinė dispersija
aksikabtagenas ciloleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Lot:
„Kite“ paciento identifikacijos numeris:
Papildomas paciento identifikacijos numeris:
Paciento vardas ir pavardė:
Paciento gimimo data:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Vienas infuzinis maišelis.
Turinys: maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.
Patikrinkite paciento identifikacijos numerį.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ ląstelių infuzinė dispersija aksikabtagenas ciloleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Gydytojas išduos Jums paciento išpėjamąją kortelę. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.
- Visada parodykite paciento išpėjamąją kortelę gydytojui arba slaugytojui per apsilankymą arba atvykę į gydymo įstaigą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Yescarta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Yescarta
3. Kaip vartoti Yescarta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Yescarta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Yescarta ir kam jis vartojamas

Yescarta yra genų terapijos vaistas, vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergančius agresyvia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), pirmine tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PTBLL) ir folikuline limfoma (FL), pažeidžiančiomis limfinį audinį (imuninės sistemos dalį) ir B limfocitais vadinamas tam tikro tipo baltąsias kraujo ląsteles bei kitus Jūsų organizmo organus. Jūsų organizmo audiniuose kaupiasi per daug šių pataloginių baltųjų kraujo ląstelių, ir tai yra simptomų, kuriuos galbūt patiriate, priežastis.

Šis vaistas yra paruoštas specialiai Jums, ir tai yra vienam vartojimui skirtos modifikuotos baltosios Jūsų paties kraujo ląstelės.

Kaip veikia Yescarta

Leukocitai paimami iš Jūsų kraujo ir genetiškai modifikuojami taip, kad galėtų taikytis į vėžines ląsteles Jūsų organizme. Suleidus Yescarta į Jūsų kraują, modifikuoti leukocitai sunaikins vėžines ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Yescarta

Yescarta skirti draudžiama:

- jeigu yra alergija aksikabtagenui ciloleucelui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei Jums negalima skirti gydymo, vadinamo limfocitų kiekį mažinančia chemoterapija, kuris sumažina baltųjų kraujo ląstelių skaičių Jūsų kraujyje (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Yescarta“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yescarta pagamintas iš Jūsų pačių baltųjų kraujo ląstelių, todėl jį reikia vartoti tik Jums (autologinis vartojimas).

Yescarta gydomiems pacientams gali išsivystyti naujų rūšių vėžys. Gauta pranešimų apie pacientams išsivysčiusį vėžį, kuris iš pradžių atsirado baltosiose kraujo ląstelėse, vadinamose T ląstelėmis, po gydymo Yescarta ir panašiais vaistais. Pastebėję naujai atsiradusį liaukų (limfmazgių) patinimą arba odos pokyčius, pvz., naujus išbėrimus ar mazgelius, kreipkitės į savo gydytoją.

Prieš Jums skiriant Yescarta turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu:

- turite nervų sistemos sutrikimų (tokių kaip priepuoliai, insultas arba atminties netekimas);
- sergate inkstų ligomis;
- sumažėjęs Jūsų kraujo ląstelių skaičius (nustatomas kraujo tyrimu);
- per pastaruosius 4 mėnesius Jums buvo persodinta kamieninių ląstelių;
- turite plaučių, širdies arba kraujospūdžio (per žemo ar per aukšto) sutrikimų;
- pasireiškia transplantato prieš šeimininką ligos požymių ir simptomų. Tai būna persodintoms ląstelėms puolant Jūsų organizmą, kas sukelia tokius simptomus kaip bėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos;
- pastebėjote, kad pasunkėjo vėžinės ligos simptomai. Jeigu sergate limfoma, tai gali būti karščiavimas, silpnumo pojūtis, naktinis prakaitavimas, staigus kūno svorio netekimas;
- sergate infekcine liga. Infekciją reikia išgydyti prieš Yescarta infuziją;
- turite hepatito B, hepatito C arba žmogaus imunodeficitą viruso (ŽIV) infekciją.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), tai prieš Jums skiriant Yescarta pasitarkite su gydytoju. Gydymo Yescarta metu gydytojui gali tekti Jus specialiai prižiūrėti.

Tyrimai ir patikros

Prieš Jums skiriant Yescarta gydytojas imsis šių priemonių:

- Patikrins Jūsų plaučius, širdį, inkstus ir kraujospūdį.
- Ištirs dėl infekcijos ar uždegimo požymių; ir nuspręs, ar Jus reikia išgydyti prieš skiriant Yescarta.
- Patikrins, ar nepasunkėjo vėžinė liga.
- Patikrins, ar nėra transplantato prieš šeimininką ligos, kuria galima susirgti po persodinimo. Taip nutinka, kai persodintos ląstelės puola organizmą ir sukelia tokius simptomus kaip bėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos.
- Ištirs kraują dėl šlapimo rūgšties ir vėžinių ląstelių skaičiaus kraujyje. Tai parodys, ar Jums gali išsivystyti sutrikimas, vadinamas *navikų lizės sindromu*. Jums gali duoti vaistų, padėsiančių išvengti šio sutrikimo.
- Patikrins, ar neturite hepatito B, hepatito C arba ŽIV infekcijos.
- Pasiteiraus, ar skiepijotės per pastarąsias 6 savaites arba planuojate skiepytis per artimiausius kelis mėnesius.
- Patikrins, ar anksčiau Jums buvo taikytas gydymas, kurio metu jungiamasi prie baltymo CD19.

Kai kuriais atvejais gali būti neįmanoma tęsti suplanuoto gydymo Yescarta. Jeigu Yescarta infuzija atidedama ilgiau nei 2 savaites po to, kai Jums buvo taikyta limfocitų kiekį mažinanti chemoterapija, Jums gali tekti skirti daugiau chemoterapijos (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Yescarta“).

Po Yescarta skyrimo

Jei Jums atsirado bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, arba nedelsdami kreipkitės skubios pagalbos:

- Šaltkrėtis, labai stiprus nuovargis, silpnumas, svaigulys, galvos skausmas, kosulys, dusulys arba greitas širdies plakimas, nes tai gali būti būklės, kuri žinoma kaip *citokinių išsiskyrimo sindromas*, simptomai. 3–4 savaites po gydymo Yescarta du kartus per parą matuokitės kūno temperatūrą. Jeigu temperatūra pakilo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

- Priepuoliai, drebulys arba sunkumas kalbėti ar neaiški kalba, sąmonės netekimas ar susilpnėjusi sąmonė, sumišimas arba orientacijos praradimas, pusiausvyros arba koordinacijos praradimas.
- Karščiavimas (pvz., aukštesnė nei 38 °C temperatūra), kuris gali būti infekcijos simptomas.
- Labai stiprus nuovargis, silpnumas arba dusulys, kurie gali būti simptomai, kad trūksta raudonųjų kraujo ląstelių.
- Kraujavimas arba lengviau atsirandančios mėlynės, kurie gali būti sumažėjusio trombocitais vadinamų kraujo ląstelių skaičiaus simptomai.
- Neryškus matymas, regos susilpnėjimas arba dvejinimasis akyse, kalbėjimo sunkumai, rankos arba kojos silpnumas arba nepaklusnumas, pakitusi eisena arba pusiausvyros sutrikimai, asmenybės pokyčiai, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčiai, sukeliantys sumišimą. Visi šie reiškiniai gali būti sunkaus galvos smegenų funkcijos sutrikimo, kuris gali būti mirtinas, vadinamo progresuojančia daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL), simptomai. Šie simptomai gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo pabaigos ir paprastai jie atsiranda iš lėto ir laipsniškai per kelias savaites ar mėnesius. Svarbu, kad jūsų giminaičiai arba globėjai taip pat žinotų apie šiuos simptomus, nes jie gali pastebėti tuos simptomus, kurių Jūs nepastebėjote.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, nes gali sumažėti kraujo ląstelių ir kitų kraujo komponentų skaičius.

Jūs gali būti paprašyta užsiregistruoti registre bent 15 metų, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Yescarta poveikį.

Neaukokite kraujo, organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

Vaikams ir paaugliams

Yescarta draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), nes Yescarta neištirtas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Yescarta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Prieš Jums skiriant Yescarta, pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate bet kokių vaistų, kurie silpnina Jūsų imuninę sistemą, tokių kaip kortikosteroidai, nes šie vaistai gali trukdyti Yescarta veikimui.

Ypač svarbu, kad nesiskiepytumėte tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis:

- 6 savaites prieš Jums skiriamą trumpą chemoterapijos (vadinamos limfocitų kiekį mažinančia chemoterapija) kursą, skirtą paruošti Jūsų organizmą Yescarta ląstelėms.
- Yescarta gydymo metu.
- Po gydymo, imuninės sistemos atsistatymo laikotarpiu.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums būtina atlikti bet kokią skiepijimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

To reikia tam, kad Yescarta poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas ir vaistas gali pakenkti negimusiam arba žindomam vaikui.

- Jei po gydymo Yescarta pastojote arba manote, kad galbūt pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju.
- Prieš pradedant gydymą Jums atliks nėštumo testą. Yescarta galima skirti, tik jeigu testo rezultatai rodo, kad nesate nėščia.

Pasitarkite dėl nėštumo su gydytoju, jeigu Jums buvo skirtas Yescarta.

Vairavimas ir mechanizmų valymas

Kai kurie žmonės po Yescarta vartojimo gali jausti nuovargį, svaigulį arba tam tikrą drebulį. Todėl nevairuokite ir nevaldykite didelių mechanizmų, kol praeis ne mažiau kaip 8 savaitės po infuzijos arba kol gydytojas pasakys, kad Jūs visiškai atsigavote.

Yescarta sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO) ir gentamicino pėdsakų

Kiekviename šio vaisto infuziniame maišelyje yra 300 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 15 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Šio vaisto sudėtyje yra DMSO ir gentamicino pėdsakų, kurie gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Yescarta

Yescarta Jums visada suleis sveikatos priežiūros specialistas. Šis vaistas yra lašinamas (skiriamas infuzija) į veną.

- Yescarta yra pagamintas iš Jūsų paties baltųjų kraujo ląstelių, todėl iš Jūsų organizmo paims vaistui paruošti reikalingų ląstelių. Gydytojas paims šiek tiek Jūsų kraujo kateteriu, įvestu į veną (ši procedūra vadinama leukafereze). Jos metu iš kraujo išskiriamos tam tikros baltosios kraujo ląstelės, o likęs kraujas grąžinamas į veną. Procedūra gali trukti 3–6 valandas ir ją gali reikėti kartoti.
- Jūsų baltąsias kraujo ląsteles išsiųs Yescarta gaminti. Paprastai iki gydymo-Yescarta skyrimo praeina 3–4 savaitės, tačiau šis laikas gali skirtis.

Kiti vaistai, kuriuos vartosite prieš Yescarta vartojimą

30–60 minučių prieš Yescarta Jums gali duoti kitų vaistų. Tai padeda išvengti infuzijos reakcijų ir karščiavimo. Tie kiti vaistai gali būti:

- Paracetamolis.
- Antihistamininis preparatas, pvz., difenhidraminas.

Prieš Jums skiriant Yescarta, turėsite vartoti kitų vaistų, kurie taikomi limfocitų kiekį mažinančiai chemoterapijai, ir jie sudarys sąlygas, kad pavartojus Yescarta Jūsų organizme padaugėtų su šiuo vaistu gautų modifikuotų baltųjų Jūsų kraujo ląstelių.

Jūsų gydytojas arba slaugytojas kruopščiai patikrins, ar šis vaistas yra Jūsų.

Kaip vartoti Yescarta

Yescarta Jums visada suleis gydytojas specializuotame gydymo centre.

- Yescarta skiriamas viena doze.
- Gydytojas arba slaugytojas maždaug per 30 minučių sulašins vieną Yescarta infuziją per į veną įstatytą kateterį (infuzija į veną).
- Yescarta yra genetiškai modifikuota leukocitų versija. Todėl gydantis sveikatos priežiūros specialistas imsis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvės pirštines ir naudos apsauginius akinius), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo, ir laikysis vietinių rekomendacijų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo, kad išvalytų ar pašalintų visas su jomis kontaktavusias medžiagas.

Yescarta infuzija Jums turi būti sulašinta specializuotame gydymo centre, ir Jus išrašys tik tada, kai gydytojas manys, kad Jums saugu vykti į namus.

Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar nepasireiškia šalutinis poveikis.

Pavartojus Yescarta

- Turite būti netoli ligoninės, kaip aptarta su gydytoju, bent 4 savaites po Yescarta skyrimo. Gydytojas rekomenduos ne mažiau kaip 7 paras kasdien atvykti į ligoninę ir nuspręs, ar Jums pasilikti ligoninėje kaip stacionaro pacientui pirmąsias 7 paras po infuzijos. To reikia tam, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas veikia ir suteikti pagalbą, jeigu patirtumėte bet kokią šalutinį poveikį.

Jeigu praleidote vizitą pas gydytoją

Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba specializuotą gydymo centrą ir susitarkite dėl kito vizito.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Yescarta gali sukelti šalutinį poveikį imuninei arba nervų sistemai. Yescarta taip pat gali padidinti infekcijos riziką. Šis šalutinis poveikis gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei ir gali tapti mirtinas.

Nedelsdami praneškite gydytojui, jei pavartojus Yescarta pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, nes gali prireikti skubios medicininės pagalbos:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Karščiavimas, šaltkrėtis, sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko gali atsirasti tokių simptomų kaip svaigulys, svaigimas, greitas širdies plakimas, nereguliarus širdies plakimas (aritmija), mažas deguonies kiekis kraujyje, dėl kurio gali atsirasti dusulys ar pasunkėti kvėpavimas. Tai gali būti sunkios būklės, vadinamos citokinų išsiskyrimo sindromu, simptomai.
- Sąmonės netekimas arba susilpnėjusi sąmonė, sumišimas arba sutrikęs mąstymas, atminties netekimas, sunkumas kalbėti arba neaiški kalba, sunkumas suprasti kalbą dėl smegenų funkcijos sutrikimo (encefalopatija). Kiti simptomai yra nevalingas drebulys (tremoras), staigus sumišimas su sujaudinimu, dezorientacija, haliucinacijos arba dirglumas (delyras), energijos arba jėgų trūkumas, raumenų silpnumas, sunkumas judėti (judėjimo sutrikimas).
- Karščio pojūtis, karščiavimas, šaltkrėtis arba drebulys, kurie gali būti infekcijos (įskaitant bakterinę arba virusinę) požymiai. Infekcijos gali pasireikšti dėl nenormaliai mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus arba sumažėjusios imunoglobulinų, kurie padeda kovoti su infekcijomis, koncentracijos kraujyje.

Kiti sunkūs šalutiniai poveikiai, dėl kurių reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Priepuoliai (traukuliai, įskaitant traukulius, kurie gali būti ilgalaikiai ir pavojingi gyvybei).
- Staigus, netikėtas širdies sustojimas; tai sunki ir gyvybei pavojinga būklė.
- Kraujo krešuliai: simptomai gali būti skausmas krūtinės ląstoje arba viršutinėje nugaros dalyje, sunkumas kvėpuoti, kraujo atkosėjimas arba spazmus sukeliantis skausmas, vienos kojos tinimas, šilta ir patamsėjusi oda aplink skausmingą vietą.
- Negalėjimas savarankiškai kvėpuoti (kvėpavimo nepakankamumas).
- Inkstų nepakankamumas, dėl kurio organizme kaupiasi skystis.
- Skysčių kaupimasis plaučiuose (plaučių edema), dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sunkaus sisteminio uždegimo būklė, kurio simptomai gali būti karščiavimas, bėrimas, padidėjusios kepenys, blužnis ir limfmazgiai.
- Sutrikęs bent 2 organų funkcionavimas (pvz., kepenų, plaučių ir inkstų), kurį būtina gydyti ir (arba) atlikti procedūras, kad būtų atkurta normali organų funkcija.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Vartojant Yescarta, buvo pranešta apie kitą toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių (ląstelių, kurios perneša deguonį) skaičius: simptomai gali būti labai stiprus nuovargis ir energijos netekimas.
- Sumažėjęs kraujo ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti, skaičius (trombocitopenija): simptomai gali būti gausus arba ilgai trunkantis kraujavimas arba kraujosruvos.
- Sumažėjusi natrio arba fosfatų koncentracija, nustatoma kraujo tyrimais.
- Didelis šlapimo rūgšties arba cukraus (gliukozės) kiekis, nustatomas kraujo tyrimais.
- Sumažėjęs apetitas.
- Nemiga.
- Galvos skausmas.
- Svaigulys.
- Greitas širdies plakimas.
- Nereguliarus širdies plakimas (aritmija).
- Sumažėjęs kraujospūdis.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Kosulys.
- Pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vėmimas.
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimais.
- Odos išbėrimas ar odos problemos.
- Raumenų ir sąnarių skausmas, nugaros skausmas.
- Skysčio kaupimasis audiniuose (edema), dėl ko gali atsirasti patinimas, padidėti kūno svoris ir tapti sunku kvėpuoti bei sumažėti šlapimo kiekis.
- Labai stiprus nuovargis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Grybelinė infekcija.
- Kraujo savybės sudaryti krešulius sutrikimas (koagulopatija): simptomai gali būti gausus arba ilgai trunkantis kraujavimas arba kraujosruvos.
- Padidėjęs jautrumas: simptomai gali būti, pvz., išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, tinimas ir anafilaksija.
- Dehidratacija.
- Svorio netekimas.
- Nerimas.
- Nuotaikos sutrikimai.
- Kūno judesių kontrolės netekimas.
- Silpnumas arba negalėjimas pajudinti vienos kūno pusės, dėl ko tampa sunku atlikti kasdienę veiklą, pvz., valgyti ir apsirengti.
- Veido raumenų judesių netekimas.
- Rankų ar pėdų skausmas.
- Raumenų spazmai.
- Regėjimo pokyčiai, dėl kurių sunku įžiūrėti daiktus (regos sutrikimas).
- Mažas deguonies kiekis kraujyje.
- Skystis aplink plaučius (pleuros išskyros).
- Dusulys, sunkumas kvėpuoti.
- Nosies uždegimas.
- Burnos džiūvimas, sunkumas ryti.
- Didelis bilirubino kiekis, matomas kraujo tyrimuose.
- Su infuzija susijusios reakcijos: simptomai gali būti, pvz., svaigulys arba apalpinimas, paraudimas, išbėrimas, niežėjimas, karščiavimas, dusulys arba vėmimas, pilvo skausmas ir viduriavimas.
- Skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Visų keturių galūnių paralyžius.
- Nugaros smegenų patinimas, galintis sukelti dalinį ar visišką galūnių ir liemens paralyžių.
- Sunkumas suvokti skaičius.

- Kojų ar rankų silpnumas.
- Raumenų audinio irimas, dėl kurio raumenų skaidulų patenka į kraują.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Naujo tipo vėžys, prasidedantis tam tikros rūšies baltosiose kraujo ląstelėse, vadinamose T ląstelėmis (antriniai piktybiniai navikai, išsivystantys iš T ląstelių).

Jei pasireiškė bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui. Nemėginkite patys gydyti simptomų kitais vaistais.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Yescarta

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams.

Ant talpyklės etiketės ir infuzinio maišelio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kol bus atšildytas prieš vartojant. Negalima pakartotinai užšaldyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yescarta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aksikabtagenas ciloleucelas. Kiekvienam pacientui specialiai skirtame viename infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml anti-CD19 CAR T ląstelių dispersijos, atitinkančios tikslinę 2×10^6 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg dozę.
- Pagalbinės medžiagos yra: „Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO), natrio chloridas, žmogaus albuminas. Žr. 2 skyrių „Yescarta sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO) ir gentamicino pėdsakų“.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.

Yescarta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yescarta yra skaidri arba nepermatoma, nuo baltos iki raudonos spalvos infuzinė dispersija, tiekiamą individualiai metalinėje kasetėje supakuotame infuziniame maišelyje. Viename infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Prieš skiriant Yescarta svarbu perskaityti visą šios procedūros aprašymą.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar skiriant šį vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Yescarta turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Yescarta, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Darbinius paviršius ir medžiagas, kurios galimai lietsi su Yescarta, būtina nukenksminti laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka Yescarta kasetėje nurodytą paciento tapatybės informaciją.
- Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Yescarta infuzinio maišelio negalima išimti iš metalinės kasetės.
- Kai patvirtinsite paciento tapatybę, Yescarta infuzinį maišelį išimkite iš metalinės kasetės.
- Patikrinkite, ar paciento informacija metalinės kasetės etiketėje sutampa su nurodytąja infuzinio maišelio etiketėje.
- Prieš atšildydami infuzinį maišelį, apžiūrėkite, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų. Jei infuzinis maišelis pažeistas, taikykite vietos gairėse numatytas procedūras dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo (arba nedelsdami susisieki su „Kite“).

Atšildymas

- Infuzijos maišelį įdėkite į kitą maišelį.
- Yescarta atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje, arba naudodami vandens vonelę, arba taikydami sauso atšildymo metodą, kol infuzijos maišelyje nebebus matomo ledo. Infuzinio maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių gumulėlių, infuzinio maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją Yescarta draudžiama praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje. Atšildymas trunka maždaug 3–5 minutes.
- Atšildytas Yescarta išlieka stabilus kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas. Visgi užbaigus atšildymą, Yescarta infuziją reikia pradėti per 30 minučių.

Skirimas

- NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.
- Vaistinį preparatą specializuotame gydymo centre turi skirti gydytojas (-ai), turintis (-ys) piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir išmokytas (-i) pacientams, gydomiems Yescarta, skirti vaistinį preparatą ir kontroliuoti jų būklę.
- Pasirūpinkite, kad prieš infuziją ir sveikimo laikotarpiu turėtumėte bent 1 dozę tocilizumabo vienam pacientui ir skubios pagalbos priemonės. Ligoninės privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtinu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, įsitikinkite, kad vietoje turite tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Paciento tapatybė privalo atitikti paciento tapatybės duomenis, nurodytus ant infuzinio maišelio.
- Yescarta skirtas tik autologiniam vartojimui.
- Yescarta reikia per 30 minučių sulašinti kaip intraveninę infuziją per intraveninį vamzdelį, kurio sudėtyje nėra latekso, be leukocitus sulaikančio filtro, veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurbį.

- Atsargiai sujudinkite infuzinį maišelį Yescarta infuzijos metu, kad nesusidarytų ląstelių sankaupos. Reikia sulašinti visą infuzinio maišelio turinį.
- Prieš infuziją vamzdelį reikia užpildyti steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu (0,154 mmol natrio mililitre), o po infuzijos jį tokiu pačiu tirpalu praplaukite. Kai bus sulašintas visas Yescarta kiekis, infuzijos maišelį reikia atgalinio užpildymo būdu praplauti 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad pacientui būtų sulašinta kiek galima daugiau ląstelių.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo, pavyzdžiui, tai gali apimti užterštos odos plovimą, užterštų drabužių pašalinimą. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Yescarta, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Yescarta (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.