

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Yescarta 0,4 – 2×10^8 buniek infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Yescarta (axikabtagén ciloleucel) je geneticky modifikovaný autológny bunkový liek obsahujúci T bunky transdukované *ex vivo* prostredníctvom retrovírusového vektora tak, aby došlo k expresii anti-CD19 chimérického antigénového receptora (chimeric antigen receptor, CAR) obsahujúceho myši anti-CD19 jednoreťazcový variabilný fragment (single chain variable fragment, ScFv) naviazaný na kostimulačnú doménu CD28 a signálnu doménu CD3-zeta.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý infúzny vak Yescarta špecifický pre pacienta obsahuje axikabtagén ciloleucel s koncentráciou autológnych T buniek špecifickou pre šaržu, geneticky modifikovaných tak, aby došlo k expresii anti-CD19 chimérického antigénového receptora (CAR-pozitívne životaschopné T bunky). Liek je balený v jednom infúznom vaku celkovo obsahujúcom bunkovú disperziu na infúziu s celkovým obsahom 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek na kg telesnej hmotnosti (rozsah: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buniek/kg), s maximom 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek suspendovaných v kryokonzervačnom roztoku.

Každý infúzny vak obsahuje približne 68 ml disperzie na infúziu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden infúzny vak lieku Yescarta obsahuje 300 mg sodíka a 3,4 ml dimetylsulfoxidu (DMSO). Yescarta môže obsahovať zvyškové množstvá gentamicínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Číra až nepriehľadná, biela až červená disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Yescarta je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a lymfómom B-pôvodu vysokého stupňa (HGBL), ktorý recidivuje do 12 mesiacov od ukončenia chemoimunoterapie prvej línie alebo je na ňu refraktérny.

Liek Yescarta je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym (r/r) DLBCL a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

Liek Yescarta je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s r/r folikulárnym lymfómom (FL) po troch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Yescarta musí byť podávaná v špecializovanom centre lekárom, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a je vyškolený na podávanie a liečbu pacientov týmto liekom.

V prípade výskytu syndrómu uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) musí byť pred podaním infúzie k dispozícii najmenej 1 dávka tocilizumabu a vybavenie pre núdzové situácie. Špecializované zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Dávkovanie

Liek Yescarta je určený na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Liečba pozostáva z jednej dávky na infúziu s obsahom infúznej disperzie CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v jednom infúznom vaku. Cieľová dávka je 2×10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek na kg telesnej hmotnosti (v rozsahu $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buniek/kg) s maximálne 2×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v prípade pacientov s hmotnosťou 100 kg a vyššou).

Pred začatím režimu lymfodeplécie sa musí potvrdiť dostupnosť lieku Yescarta.

Pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia)

- režim lymfodeplečnej chemoterapie zložený z cyklofosfamidu 500 mg/m^2 intravenózne a fludarabínu 30 mg/m^2 intravenózne musí byť podaný pred infúziou lieku Yescarta. Odporúčané dni sú 5., 4. a 3. deň pred infúziou lieku Yescarta.

Premedikácia

- odporúča sa premedikácia podaním paracetamolu 500 – 1 000 mg perorálne a difenhydramín 12,5 až 25 mg intravenózne alebo perorálne, alebo ekvivalentnými liekmi podanými približne 1 hodinu pred infúziou lieku Yescarta, aby sa znížila možnosť reakcie na infúziu,
- profylaktické používanie systémových kortikosteroidov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Monitorovanie

- počas prvých 7 dní po infúzii musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári môžu zvážiť hospitalizáciu počas prvých 7 dní alebo pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostiach,
- po prvých 7 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára,
- pacienti musia zostať v blízkosti špecializovaného klinického zariadenia najmenej 4 týždne po infúzii.

Osobitné skupiny

Pacienti s infekciou spôsobenou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírusom hepatitídy B (HBV) a vírusom hepatitídy C (HCV)

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti u pacientov s aktívnou infekciou spôsobenou vírusmi HIV, HBV alebo HCV.

Starší pacienti

U pacientov ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Yescarta u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Yescarta sa podáva formou intravenózneho infúzie.

Liek Yescarta nesmie byť ožiarený. Nesmie sa používať leukodeplečný filter.

Pred podaním sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi na infúznom vaku a kazete s liekom Yescarta..

Podávanie

- nesmie sa používať leukodeplečný filter,
- pred infúziou a počas monitorovacieho obdobia musí byť k dispozícii tocilizumab a núdzové vybavenie. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu,
- liek Yescarta je určený iba na autológne použitie. Musí sa potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na infúznom vaku s liekom Yescarta,
- po naplnení hadičky sa musí podať infúziou celý obsah infúzneho vaku s liekom Yescarta do 30 minút použitím gravitačnej infúzie alebo peristaltickej pumpy.

Podrobné pokyny týkajúce sa prípravy, podania, opatrení v prípade náhodného vystavenia sa lieku a likvidácie lieku Yescarta, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na gentamicín (možné stopové rezíduum).

Zohľadniť sa musia kontraindikácie lymfodeplečnej chemoterapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa dodržiavať požiadavky na (do)sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Autológne použitie

Liek Yescarta je určený iba na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Pred podaním infúzie sa musí totožnosť pacienta zhodovať s identifikačnými údajmi

pacienta uvedenými na infúznom vaku a kazete pre liek Yescarta. Liek Yescarta sa nesmie podať, ak informácie na infúznom vaku a štítku kazety špecifické pre pacienta nezodpovedajú totožnosti pacienta.

Všeobecné

Musia sa vziať na vedomie upozornenia a opatrenia týkajúce sa lymfodeplečnej chemoterapie.

Dôvody na odklad liečby

Vzhľadom na riziká súvisiace s liečbou liekom Yescarta sa musí infúzia oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne niektorý z nasledujúcich stavov:

- pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (najmä pľúcne reakcie, kardiovaskulárne reakcie alebo hypotenzia) vrátane závažných nežiaducich reakcií z predchádzajúcich chemoterapií,
- aktívna nekontrolovaná infekcia,
- aktívna reakcia štep proti hostiteľovi (GvHD).

V niektorých prípadoch sa môže liečba po podaní režimu lymfodeplečnej chemoterapie oddialiť. Ak sa podanie infúzie oddiali o viac ako 2 týždne po absolvovaní lymfodeplečnej chemoterapie pacientom, režim lymfodeplečnej chemoterapie sa musí podať znova (pozri časť 4.2).

Monitorovanie po infúzii

Počas prvých 7 dní po infúzii musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári môžu zvážiť hospitalizáciu počas prvých 7 dní alebo pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS a/alebo pri neurologických udalostiach. Po prvých 7 dňoch po podaní infúzie je pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.

Pacienti musia ostať v blízkosti špecializovaného zdravotníckeho zariadenia najmenej 4 týždne po podaní infúzie a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo príznaky CRS alebo neurologické nežiaduce reakcie. Vitálne funkcie a funkcie orgánov sa musia monitorovať v závislosti od závažnosti reakcie.

Prenos infekčných agensov

Hoci sa liek Yescarta testuje na sterilitu a mykoplazmy, existuje riziko prenosu infekčných agensov. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú liek Yescarta, musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytnú prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby začať vhodnú liečbu.

Sérologické testovanie

Pred odberom buniek na výrobu lieku Yescarta sa musí vykonať skríning na HBV, HCV a HIV (pozri časť 4.2).

Darovanie krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení liekom Yescarta nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Súbežné ochorenie

Pacienti s aktívnou poruchou centrálného nervového systému (CNS) alebo s nedostatočnou renálnou, hepatálnou, pulmonálnou alebo srdcovou funkciou budú pravdepodobne náchylnejší na následky nežiaducich reakcií opísaných nižšie a vyžadujú mimoriadnu pozornosť.

Primárny lymfóm CNS

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním lieku Yescarta u pacientov s primárnym lymfómom CNS. Pomer prínosu a rizika lieku Yescarta v tejto populácii preto nebol stanovený.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Takmer u všetkých pacientov sa vyskytol určitý stupeň CRS. Závažný CRS vrátane život ohrozujúcich a fatálnych reakcií sa veľmi často pozoroval v prípade lieku Yescarta s časom do nástupu od 1 do 12 dní v štúdiu ZUMA-1 a ZUMA-7 a od 1 do 11 dní v štúdiu ZUMA-5 (pozri časť 4.8). Liečba CRS má prebiehať podľa uváženia lekára na základe klinických prejavov pacienta a podľa algoritmu liečby CRS uvedeného v tabuľke 1. V prípade stredne závažného alebo závažného CRS spojeného s liekom Yescarta sa podávala liečba založená na inhibítore receptora interleukínu-6 (IL-6), ako je napríklad tocilizumab.

Diagnostikovanie CRS vyžaduje vylúčenie alternatívnych príčin systémovej zápalovej odpovede vrátane infekcie.

Liečba syndrómu uvoľnenia cytokínov súvisiaceho s liekom Yescarta

Pred podaním infúzie lieku Yescarta musí byť na pracovisku k dispozícii na podanie aspoň 1 dávka tocilizumabu, inhibítora receptora interleukínu-6 (IL-6), na pacienta. Špecializované zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musí mať zdravotnícke zariadenie prístup k vhodným alternatívnym opatreniam na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie niektorých príznakov CRS u pacientov užívajúcich liek Yescarta. Tie zahŕňajú použitie tocilizumabu alebo tocilizumabu a kortikosteroidov na stredne závažný, závažný alebo život ohrozujúci CRS, ako je zhrnuté v tabuľke 1. Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS 2. alebo vyššieho stupňa (napr. hypotenzia, nereagovanie na tekutiny alebo hypoxia vyžadujúca suplementáciu kyslíkom), musia byť monitorovaní kontinuálnou telemetriou srdca a pulzovou oximetriou. V prípade pacientov so závažným CRS zvážte vykonanie echokardiogramu na posúdenie funkcie srdca. V prípade závažného alebo život ohrozujúceho CRS zvážte podpornú liečbu v rámci intenzívnej starostlivosti.

Liek Yescarta sa nesmie podávať pacientom s aktívnymi infekciami alebo so zápalovým ochorením, kým tieto stavy neodznejú.

Je známe, že CRS súvisí s dysfunkciou cieľových orgánov (napr. pečňovou, obličkovou, srdcovou a pľúcnou). Okrem toho môže pri CRS dôjsť k zhoršeniu existujúcich patologických stavov orgánov. Pacienti s medicínsky významnou dysfunkciou srdca sa musia liečiť podľa noriem intenzívnej starostlivosti a je potrebné zvážiť určité opatrenia, napríklad echokardiografia.

U pacientov so závažným alebo nereagujúcim CRS je potrebné zvážiť vyšetrenie na hemofagocytujúcu lymfohistiocytózu/syndróm aktivovaných makrofágov (HLH/MAS).

Liek Yescarta po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov naďalej expanduje a pretrváva. Na liečbu CRS súvisiaceho s liekom Yescarta sa neodporúča použiť antagonistov tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

Tabuľka 1: Klasifikácia CRS a usmernenia pre liečbu

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
1. stupeň Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nauzea, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť).	Ak nedôjde k zlepšeniu po 24 hodinách, liečte podľa 2. stupňa.	N/A

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
2. stupeň Príznaky vyžadujú a reagujú na mierny zásah. Potreba kyslíka menej ako 40 % FiO ₂ , alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo toxicita orgánov 2. stupňa ^b .	Podajte tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (neprekračujte 800 mg). Opakujte podanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak nereaguje na intravenózne tekutiny alebo zvýšený suplementovaný kyslík. Obmedzte na maximálne 3 dávky počas 24 hodín; celkovo maximálne 4 dávky, ak sa nedosiahlo klinické zlepšenie prejavov a príznakov CRS, alebo ak nebola žiadna odpoveď na druhú alebo ďalšie dávky tocilizumabu, zvážte alternatívne opatrenia na liečbu CRS.	Liečte podľa 3. stupňa, ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom.
3. stupeň Príznaky vyžadujú a reagujú na agresívny zásah. Potreba kyslíka vyššia alebo rovnajúca sa 40 % FiO ₂ , alebo hypotenzia vyžadujúca vysokú dávku alebo viaceré vazopresory, alebo toxicita orgánov 3. stupňa, alebo transaminitída 4. stupňa.	Podľa 2. stupňa	Podajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo ekvivalentný dexametazón (napr. 10 mg intravenózne každých 6 hodín). Pokračujte s užívaním kortikosteroidov, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znižujte. Ak nedôjde k zlepšeniu, liečte ako v prípade 4. stupňa (nižšie).
4. stupeň Život ohrozujúce príznaky. Potreba ventilácie alebo kontinuálnej veno-venózne hemodialýzy, alebo toxicita orgánov 4. stupňa (okrem transaminitídy).	Podľa 2. stupňa	Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne počas 3 dní; ak sa stav zlepší, potom liečte ako je uvedené vyššie. Ak nedôjde k zlepšeniu alebo ak sa stav zhorší, zvážte alternatívne imunosupresíva.

N/A = nie je k dispozícii/nevzťahuje sa

(a) Lee a kol. 2014

(b) Pozri tabuľku 2 na liečbu neurologických nežiaducich reakcií

(c) Podrobnejšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab

Neurologické nežiaduce reakcie

U pacientov liečených liekom Yescarta boli veľmi často pozorované závažné neurologické nežiaduce reakcie, známe tiež ako syndróm neurotoxicity spojený s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Medián času do nástupu bol 6 dní (rozmedzie: 1 až 133 dní) v štúdiách ZUMA-1 a ZUMA-7 a 7 dní (rozmedzie: 1 až 177 dní) v štúdiu ZUMA-5 po infúzii lieku Yescarta (pozri časť 4.8). U pacientov s anamnézou porúch CNS, ako sú záchvaty alebo cerebrovaskulárna ischémia, môže existovať zvýšené riziko. U pacientov liečených liekom Yescarta boli hlásené smrteľné a závažné prípady edému mozgu.

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú neurologické toxicity 2. alebo vyššieho stupňa/ICANS, musia byť monitorovaní kontinuálnou telemetriou srdca a pulzovou oximetriou. V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít/ICANS sa musí poskytnúť podporná liečba v rámci intenzívnej starostlivosti. Pri nežiaducich reakciách 2. a vyššieho stupňa sa majú zvážiť nesedatívne antiepileptiká podľa klinickej indikácie. Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie neurologických nežiaducich reakcií u pacientov užívajúcich liek Yescarta. Tie zahŕňajú použitie tocilizumabu (pri súbežnom CRS) a/alebo kortikosteroidov na stredne závažné, závažné alebo život ohrozujúce neurologické nežiaduce reakcie ako je zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Klasifikácia neurologických nežiaducich reakcií/ICANS a usmernenia pre liečbu

Vyhodnotenie stupňa	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
2. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom, podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín, ak sa ešte nepodávajú iné kortikosteroidy. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znižujte.	Podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znižujte.
3. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Okrem toho podajte dexametazón 10 mg intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a opakujte dávku každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znižujte.	Podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znižujte.
4. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a ďalšie 2 dni podávajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne; ak sa stav zlepší, potom liečte podľa vyššie uvedeného. Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte intravenózne podanie 1 000 mg metylprednizolónu 3-krát denne alebo alternatívnu liečbu.^a	Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne počas 3 dní; ak sa stav zlepší, potom liečte ako je uvedené vyššie. Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte 1 000 mg metylprednizolónu intravenózne 3-krát denne alebo zmeňte liečbu.^a
Zvážte nesedatívne antiepileptiká (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.		

a. Alternatívna liečba zahŕňa (okrem iného): anakinru, siltuximab, ruxolitinib, cyklofosamid, IVIG a ATG.

Infekcie a febrilná neutropénia

V súvislosti s liekom Yescarta boli veľmi často pozorované závažné infekcie (pozri časť 4.8). U imunosuprimovaných pacientov boli hlásené život ohrozujúce a smrteľné oportúnne infekcie vrátane rozptýlených mykotických infekcií.

Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov infekcie pred, počas a po infúzii lieku Yescarta a liečení podľa potreby. Profylaktické antimikrobiálne lieky sa majú podávať podľa štandardných inštitucionálnych usmernení.

U pacientov sa po infúzii lieku Yescarta pozorovala febrilná neutropénia (pozri časť 4.8), ktorá sa môže vyskytovať súbežne s CRS. V prípade febrilnej neutropénie je potrebné zvážiť možnosť infekcie a liečiť ju širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou, ako je lekárske indikované.

Reaktivácia vírusu

U pacientov liečených liekmi cielenými proti B-bunkám sa môže vyskytnúť reaktivácia HBV, čo v niektorých prípadoch vedie k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a smrti.

U pacientov liečených liekom Yescarta, ktorí boli predtým liečení aj inými imunosupresívnymi liekmi, bola hlásená reaktivácia vírusu Johna Cunninghama (JC), ktorá viedla k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML). Boli hlásené prípady s fatálnymi následkami. U imunosuprimovaných

pacientov s novým nástupom alebo zhoršením neurologických príznakov je potrebné zvážiť možnosť PML a vykonať príslušné diagnostické vyšetrenia.

Boli hlásené ďalšie život ohrozujúce a smrteľné prípady vírusovej reaktívácie HHV-6.

Dlhotrvalé cytopénie

Pacienti môžu po lymfodeplečnej chemoterapii a infúzii lieku Yescarta niekoľko týždňov vykazovať cytopénie, ktoré sa musia liečiť podľa štandardných usmernení. Dlhotrvalé cytopénie 3. alebo vyššieho stupňa sa po infúzii lieku Yescarta vyskytovali veľmi často a zahŕňali trombocytopéniu, neutropéniu a anémiu. Po infúzii lieku Yescarta sa musí monitorovať krvný obraz pacienta.

Hypogamaglobulinémia

U pacientov, ktorí sú liečení liekom Yescarta, sa môže vyskytnúť aplázia B-buniek vedúca k hypogamaglobulinémii (pozri časť 4.8). Hypogamaglobulinémia predisponuje pacientov na infekcie. Po liečbe liekom Yescarta sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínu a kontrolovať pomocou preventívnych opatrení proti infekcii, antibiotickej profylaxie a substitúciou imunoglobulínov v prípade rekurentných infekcií, pričom sa musí postupovať podľa štandardných usmernení.

Reakcie z precitlivenosti

Pri infúzii lieku Yescarta sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené DMSO alebo reziduálnym gentamycínom v lieku Yescarta.

Sekundárne malignity, vrátane malignít T-bunkového pôvodu

U pacientov liečených liekom Yescarta môžu vzniknúť sekundárne malignity. Po liečbe hematologických malignít CAR T-bunkovou liečbou zacielenou proti BCMA alebo CD19, vrátane lieku Yescarta, boli hlásené T-bunkové malignity. T-bunkové malignity, vrátane CAR-pozitívnych malignít boli hlásené v priebehu niekoľkých týždňov až niekoľkých rokov po podaní priamej CAR T-bunkovej liečby zacielenej proti CD19 alebo BCMA. Vyskytli sa smrteľné prípady. Pacientov je potrebné monitorovať počas celého života z hľadiska sekundárnych malignít. V prípade, že sa vyskytne sekundárna malignita T-bunkového pôvodu, je potrebné obrátiť sa na spoločnosť, aby ste získali pokyny týkajúce sa odberu vzoriek od pacienta na testovanie.

Syndróm nádorového rozpadu (TLS)

Občas sa pozoroval TLS, ktorý môže byť závažný. Na minimalizovanie rizika TLS je potrebné, aby pacienti so zvýšenou hladinou kyseliny močovej alebo s vysokou nádorovou záťažou dostali pred infúziou lieku Yescarta alopurinol alebo alternatívnu profylaxiu. Musia byť monitorované prejavy a príznaky TLS a udalosti sa musia liečiť podľa usmernení pre štandardnú starostlivosť.

CD19-negatívne ochorenie

Skúsenosti s liekom Yescarta u pacientov vystavených predchádzajúcej liečbe cielennej proti CD19 sú obmedzené. Yescarta sa neodporúča, ak pacient relaboval pri CD19-negatívnom ochorení po predchádzajúcej liečbe s použitím anti-CD19.

Údaje o CD19-negatívnych pacientoch liečených liekom Yescarta sú obmedzené a je možné, že CD19-negatívni pacienti môžu mať v porovnaní s CD19-pozitívnymi pacientmi menší prínos z liečby. Pacienti s imunohistochemicky zisteným negatívnym stavom CD19 však môžu stále exprimovať CD19 a preukázalo sa, že liečba liekom Yescarta je pre nich prínosom. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené s liečbou CD19-negatívnych pacientov liekom Yescarta.

Dlhodobé sledovanie

Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do registra na lepšie porozumenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Yescarta.

Pomocné látky (sodík)

Tento liek obsahuje 300 mg sodíka na infúzny vak, čo zodpovedá 15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

S liekom Yescarta sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

Profylaktické použitie systémových kortikosteroidov môže narúšať účinok lieku Yescarta. Pred podaním infúzie sa preto neodporúča profylaktické použitie systémových kortikosteroidov (pozri časť 4.2).

Podávanie kortikosteroidov podľa usmernení na liečbu toxicít neovplyvňuje expanziu a pretrvávanie CAR T-buniek.

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby liekom Yescarta alebo po nej sa neskúmala. Ako preventívne opatrenie sa neodporúča očkovať živými očkovacími látkami najmenej 6 týždňov pred začiatkom lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby liekom Yescarta a do zotavenia imunitného systému po liečbe.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pred začiatkom liečby liekom Yescarta sa musí overiť stav gravidity u žien vo fertilnom veku.

Informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí dostávajú lymfodeplečnú chemoterapiu, nájdete v informáciách o predpisovaní lymfodeplečnej chemoterapie.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o expozícii, aby mohlo byť vydané odporúčanie týkajúce sa trvania antikoncepcie po liečbe liekom Yescarta.

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití lieku Yescarta u gravidných žien. S liekom Yescarta sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity na zvieratách na posúdenie toho, či liek môže spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní gravidnej žene (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či má liek Yescarta potenciál prejsť sa na plod. Ak transdukované bunky prejdú cez placentu, na základe mechanizmu účinku môžu spôsobiť fetálnu toxicitu vrátane lymfocytopenie B-lymfocytov. Liek Yescarta sa preto neodporúča u žien, ktoré sú gravidné ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Gravidné ženy musia byť informované o potenciálnych rizikách pre plod. Gravidita po liečbe liekom Yescarta sa musí konzultovať s ošetrovateľom.

Musí sa zvážiť vyhodnotenie hladiny imunoglobulínov a B-buniek u novorodencov matiek liečených liekom Yescarta.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liek Yescarta vylučuje do ľudského mlieka alebo sa prenáša na dojčené dieťa. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Dojčiace ženy musia byť poučené o potenciálnom riziku

pre dojčené dieťa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Yescarta sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinku lieku Yescarta na fertilitu. Účinky na fertilitu mužov a žien sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Yescarta má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na potenciál neurologických udalostí, vrátane zmeneného duševného stavu alebo záchvatov sa musia pacienti vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov najmenej 8 týždňov po infúzii, alebo kým neodznejú neurologické nežiaduce reakcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti pochádzajú od celkovo 397 dospelých pacientov liečených liekom Yescarta v troch multicentrických hlavných klinických štúdiách (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7) a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú nežiaduce udalosti z pivotných klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh, ktoré boli z lekárskeho hľadiska vyhodnotené ako odôvodnene pripísané axikabtagén ciloleucelu.

Recidivujúci alebo refraktérny DLBCL, PMBCL a DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu po dvoch alebo viacerých liniách systémovej liečby

Údaje o bezpečnosti zo štúdie ZUMA-1 odzrkadľujú expozíciu lieku Yescarta v štúdiu fázy 1/2, v ktorej dostávalo 108 pacientov CAR-pozitívne T-bunky v odporúčanej dávke vypočítanej na základe telesnej hmotnosti. Opísané údaje pochádzajú z analýzy 54-mesačného sledovania, pričom skutočná stredná doba sledovania bola 23,5 mesiaca (rozsah: 0,3 až 68,2 mesiaca).

Najvýznamnejšie a najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie boli CRS (93 %), encefalopatia (60 %) a infekcie (40 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 51 % pacientov. Najčastejšie (≥ 5 %) závažné nežiaduce reakcie zahŕňali encefalopatiu (22 %), nešpecifikované patogénne infekcie (15 %), bakteriálne infekcie (6 %), vírusové infekcie (6 %), febrilnú neutropéniu (5 %) a horúčku (5 %).

Najčastejšie (≥ 5 %) nehematologické nežiaduce reakcie 3. a vyššieho stupňa zahŕňali encefalopatiu (31 %), nešpecifikované patogénne infekcie (19 %), CRS (11 %), bakteriálnu infekciu (9 %), delírium (6 %), hypertenziu (6 %), hypotenziu (6 %), zvýšenú hladinu transamináz (6 %) a vírusovú infekciu (6 %). Najčastejšie hematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali lymfopéniu (99 %), leukopéniu (96 %), neutropéniu (94 %), anémiu (65 %) a trombocytopéniu (56 %).

DLBCL a HGBL, ktoré recidivujú do 12 mesiacov od ukončenia chemoimunoterapie prvej línie alebo sú na ňu refraktérne

Údaje o bezpečnosti zo štúdie ZUMA-7 odzrkadľujú expozíciu lieku Yescarta v štúdiu fázy 3, v ktorej 170 pacientov dostalo CAR-pozitívne T-bunky na základe odporúčanej dávky závislej od telesnej hmotnosti. Opísané údaje pochádzajú z analýzy, pričom skutočná stredná doba trvania sledovania bola 23,2 mesiaca (rozsah: 1,5 až 41,3 mesiaca).

Najvýznamnejšími a najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami boli CRS (92 %), encefalopatia (49 %) a infekcie (45 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 54 % pacientov. Medzi najčastejšie (≥ 5 %) závažné nežiaduce reakcie patrili CRS (17 %), encefalopatia (16 %), nešpecifikované patogénne infekcie (8 %), horúčka (6 %) a vírusová infekcia (5 %).

Najčastejšie (≥ 5 %) nehematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali encefalopatiu (19 %), nešpecifikované patogénne infekcie (8 %), CRS (6 %) a bakteriálnu infekciu (5 %). Najčastejšie hematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali lymfopéniu (99 %), leukopéniu (95 %), neutropéniu (94 %), anémiu (41 %) a trombocytopéniu (26 %).

Folikulárny lymfóm po troch alebo viacerých liniách systémovej liečby

Údaje o bezpečnosti zo štúdie ZUMA-5 odzrkadľujú expozíciu lieku Yescarta v štúdiu fázy 2, v ktorej dostávalo 119 pacientov s recidivujúcim/refraktárnym FL CAR-pozitívne T-bunky v odporúčanej dávke vypočítanej na základe telesnej hmotnosti. Opísané údaje pochádzajú z analýzy 24-mesačného sledovania, pričom skutočná stredná doba trvania sledovania bola 25,9 mesiaca (rozsah: 0,3 až 44,3 mesiaca).

Najvýznamnejšie a najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie boli CRS (77 %), infekcie (59 %) a encefalopatia (47 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 45 % pacientov. Najčastejšie (≥ 5 %) závažné nežiaduce reakcie zahŕňali encefalopatiu (16 %), nešpecifikované patogénne infekcie (12 %), CRS (12 %) a bakteriálnu infekciu (5 %).

Najčastejšie (≥ 5 %) nehematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali encefalopatiu (14 %), nešpecifikované patogénne infekcie (11 %), CRS (6 %) a bakteriálnu infekciu (5 %). Najčastejšie hematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali lymfopéniu (99 %), leukopéniu (94 %), neutropéniu (92 %), trombocytopéniu (34 %) a anémiu (33 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované u pacientov vystavených lieku Yescarta v štúdiách ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) a ZUMA-7 (n = 170) a v hláseniach po uvedení lieku na trh. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie zistené pri použití lieku Yescarta

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy		
	Veľmi časté	Nešpecifikované patogénne infekcie Vírusová infekcia Bakteriálna infekcia
	Časté	Mykotická infekcia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
	Zriedkavé	Sekundárna malignita T-bunkového pôvodu
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	Veľmi časté	Febrilná neutropénia [#] Neutropénia [#] Lymfopénia [#] Leukopénia [#] Anémia [#] Trombocytopénia [#]
	Časté	Koagulopatia ^a

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému		
	Veľmi časté	Syndróm uvoľnenia cytokínov Znížená hladina imunoglobulínov ^b
	Časté	Precitlivenosť
	Menej časté	Hemofagocytyjúca lymfohistiocytóza*
Poruchy metabolizmu a výživy		
	Veľmi časté	Hyponatriémia [#] Hypofosfatémia [#] Hyperurikémia ^{###} Hyperglykémia [#] Znížená chuť do jedla ^c
	Časté	Hypokaliémia [#] Hypokalcémia [#] Hypoalbuminémia [#] Dehydratácia ^d Pokles hmotnosti
Psychické poruchy		
	Veľmi časté	Delírium ^e Nespavosť
	Časté	Úzkosť Afektívna porucha ^f
Poruchy nervového systému		
	Veľmi časté	Encefalopatia ^g Chvenie ^h Bolesť hlavy ⁱ Závraty ^j
	Časté	Ataxia ^k Záchvaty vrátane status epilepticus Hemiparéza Paralýza tváre ^l Periférna neuropatia ^m Myoklonus
	Menej časté	Kvadriplégia Edém miechy Myelitída Dyskalkúlia
Poruchy oka		
	Časté	Porucha zraku ⁿ
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
	Veľmi časté	Tachykardia ^o Arytmia ^p
	Časté	Zástava srdca Zlyhanie srdca ^q
Poruchy ciev		
	Veľmi časté	Hypotenzia ^r Hypertenzia
	Časté	Trombóza ^s
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
	Veľmi časté	Kašeľ ^t
	Časté	Respiračné zlyhanie ^u Hypoxia ^v Pleurálna efúzia Pľúcny edém Dyspnoe ^w Zápal nosa ^x

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
	Veľmi časté	Vracanie Hnačka ^y Zápcha Bolesť brucha ^z Nauzea
	Časté	Dysfágia ^{***} Sucho v ústach ^{aa}
Poruchy pečene a žlčových ciest		
	Veľmi časté	Zvýšená hladina transamináz ^{bb}
	Časté	Hyperbilirubinémia ^{cc}
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	Veľmi časté	Vyrážka ^{dd}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
	Veľmi časté	Motorická dysfunkcia ^{ee} Muskuloskeletálna bolesť ^{ff}
	Menej časté	Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močovej sústavy		
	Časté	Porucha funkcie obličiek ^{gg}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
	Veľmi časté	Horúčka ^{hh} Edém ⁱⁱ Únava ^{jj} Zimnica
	Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou Bolesť
	Menej časté	Syndróm multiorgánovej dysfunkcie

* Pri CRS bola hlásená hemofagocyтуjúca lymfohistiocytóza

** Hyperurikémia bola identifikovaná zo zlučenej analýzy 227 dospelých pacientov liečených liekom Yescarta v štúdiách ZUMA-1 a ZUMA-5

*** Dysfágia bola hlásená v podmienkach neurologickej toxicity a encefalopatie

Frekvencia na základe laboratórneho parametra 3. alebo vyššieho stupňa

- Koagulopatia zahŕňa koagulopatiu, zníženú hladinu fibrinogénu v krvi, zvýšenú hladinu fibrinogénu v krvi, diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu, hypofibrinogémiu, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, zníženie hladiny protrombínu, predĺženie protrombínového času
- Znížená hladina imunoglobulínu zahŕňa zníženú hladinu imunoglobulínu G v krvi, hypogamaglobulinémiu
- Znížená chuť do jedla zahŕňa zníženú chuť do jedla, hypofágiu
- Dehydratácia zahŕňa dehydratáciu, hypovolémiu
- Delírium zahŕňa delírium, agitáciu, delúziu, dezorientáciu, halucinácie, nepokoj
- Afektívna porucha zahŕňa impulzívne správanie, zmenu nálady, depresiu, panický atak
- Encefalopatia zahŕňa encefalopatiu, agrafiu, zmenený stav vedomia, amnéziu, afáziu, apraxiu, kognitívnu poruchu, stav zmätenosti, zníženú úroveň vedomia, poruchu pozornosti, dyzartriu, dysgrafiю, dyspraxiu, hypersomniu, syndróm neurotoxicity spojený s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS), letargiu, leukoencefalopatiu, stratu vedomia, poruchu pamäti, poruchu psychiky, zmeny psychického stavu, metabolickú encefalopatiu, neurotoxickú, pomalú reč, somnolenciu, poruchu reči, stupor, toxickú encefalopatiu
- Tremor zahŕňa tremor, titubáciu hlavy
- Bolesť hlavy zahŕňa bolesť hlavy, diskomfort v hlave, tenznú bolesť hlavy
- Závraty zahŕňajú závraty, posturálne závraty, presynkopu, synkopu, vertigo
- Ataxia zahŕňa ataxiu, poruchu rovnováhy, poruchu chôdze
- Paralýza tváre zahŕňa paralýzu tváre, parézu tváre
- Periférna neuropatia zahŕňa periférnu neuropatiu, alodýniu, cervikálnu radikulopatiu, hyperestéziu, hypoestéziu, lumbálnu radikulopatiu, parestéziu, periférnu senzorickú neuropatiu, obrnu peroneálneho nervu
- Porucha videnia zahŕňa poruchu videnia, hemianopiu, rozmazané videnie, zníženú zrakovú ostrosť
- Tachykardia zahŕňa tachykardiu, syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie, sínusovú tachykardiu
- Arytmia zahŕňa arytmiu, fibriláciu predsiení, flutter predsiení, atrioventrikulárny blok, bradykardiu, blok vetvy pravého zväzku, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, extrasystoly, zvýšenú srdcovú frekvenciu, nepravidelnú srdcovú frekvenciu, sínusovú bradykardiu, supraventrikulárne extrasystoly, supraventrikulárnu tachykardiu, ventrikulárnu arytmiu, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárnu tachykardiu
- Zlyhanie srdca zahŕňa zlyhanie srdca, akútne zlyhanie ľavej komory, zníženú ejekčnú frakciu, stresovú kardiomyopatiu
- Hypotenzia zahŕňa hypotenziu, syndróm presakovania kapilár, diastolickú hypotenziu, hypoperfúziu, ortostatickú hypotenziu
- Trombóza zahŕňa trombózu, trombózu axilárnych žíl, trombózu brachiocefalických žíl, hlbokú žilovú trombózu, oklúziu zariadenia, embóliu, trombózu jugulárnej žily, periférnu embóliu, periférnu ischémiu, pľúcnu embóliu, trombózu splenickej žily, trombózu v zariadení

- t. Kašeľ zahŕňa kašeľ, produktívny kašeľ, syndróm kašľa horných dýchacích ciest
- u. Respiračné zlyhanie zahŕňa respiračné zlyhanie, akútne respiračné zlyhanie
- v. Hypoxia zahŕňa hypoxiu, zníženú saturáciu kyslíkom
- w. Dyspnoe zahŕňa dyspnoe, námahové dyspnoe
- x. Zápal nosa zahŕňa alergickú rinitídu, rinoreu
- y. Hnačka zahŕňa hnačku, kolitídu, enteritídu
- z. Abdominálna bolesť zahŕňa abdominálnu bolesť, abdominálny diskomfort, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha, abdominálnu citlivosť, dyspepsiu, epigastrický diskomfort
- aa. Sucho v ústach zahŕňa sucho v ústach, suché pery
- bb. Zvýšená hladina transamináz zahŕňa zvýšenú hladinu transamináz, zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu pečenej enzýmov, hypertransaminasémiu
- cc. Zvýšená hyperbilirubinémia zahŕňa hyperbilirubinémiu, zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi
- dd. Vyrážka zahŕňa vyrážku, vyrážku v mieste aplikácie, dermatitídu, alergickú dermatitídu, bulóznou dermatitídu, erytém, pruritus, erytematóznou vyrážku, makulárnu vyrážku, makulárno-papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulóznou vyrážku, urtikáriu
- ee. Motorická dysfunkcia zahŕňa motorickú dysfunkciu, mimovoľné svalové kontrakcie, stuhnutosť svalov, svalové spazmy, svalovú spasticitu, napätie v svaloch, stuhnutosť svalov, svalové záškľby, svalovú slabosť
- ff. Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa muskuloskeletálnu bolesť, artralgiu, artritídu, bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť v boku, bolesť v slabínach, muskuloskeletálnu bolesť v hrudníku, myalgiu, bolesť krku, osteoartritídu, bolesť v končatine
- gg. Porucha funkcie obličiek zahŕňa akútne poškodenie obličiek, zvýšenú hladinu kreatinínu v krvi, zlyhanie obličiek
- hh. Horúčka zahŕňa hypertermiu, pyrexiu
- ii. Edém zahŕňa edém, tvárový edém, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, genitálny edém, periférny edém, periférny opuch, opuch
- jj. Únava zahŕňa únavu, asténiu, zníženú aktivitu, malátnosť

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS)

V štúdiách ZUMA-1 a ZUMA-7 sa CRS vyskytol u 92 % pacientov. U ôsmich percent (8 %) pacientov sa vyskytol CRS 3. alebo vyššieho stupňa (závažný, život ohrozujúci a fatálny). Stredná hodnota času do nástupu bola 3 dni (rozsah: 1 až 12 dní) a stredná hodnota trvania bola 7 dní (rozsah: 2 až 58 dní). Deväťdesiatdeväť percent (99 %) pacientov sa z CRS zotavilo. Pacienti liečení liečbou podľa štandardnej starostlivosti (SOCT) v štúdiu ZUMA-7 nehlásili žiadny prípad CRS.

V štúdiu ZUMA-5 sa CRS vyskytol u 77 % pacientov. U šiestich percent (6 %) pacientov sa vyskytol CRS 3. alebo vyššieho stupňa (závažný, život ohrozujúci a fatálny). Stredná hodnota času do nástupu bola 4 dni (rozsah: 1 až 11 dní) a stredná hodnota trvania bola 6 dní (rozsah: 1 až 27 dní). Deväťdesiatdeväť percent (99 %) pacientov sa z CRS zotavilo.

Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 20 %), ktoré môžu súvisieť s CRS, patrili pyrexia (89 %), hypotenzia (50 %), tachykardia (47 %), zimnica (30 %) a hypoxia (24 %). Závažné nežiaduce reakcie, ktoré môžu súvisieť s CRS, zahŕňali pyrexiu (12 %), hypotenziu (5 %), hypoxiu (3 %), arytmiu (3 %), zlyhanie srdca (2 %), únavu (2 %), bolesť hlavy (2 %), tachykardiu (2 %), zástavu srdca (1 %), dyspnoe (1 %) a tachypnoe (1 %). Pokyny pre monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Neurologické nežiaduce reakcie

V štúdiách ZUMA-1 a ZUMA-7 sa neurologické nežiaduce reakcie vyskytli u 63 % pacientov. Dvadsaťpäť percent (25 %) pacientov malo 3. alebo vyšší stupeň (závažné alebo život ohrozujúce) nežiaducich reakcií. Neurologické toxicity sa vyskytli v prvých 7 dňoch infúzie u 75 % pacientov. Stredná hodnota času do nástupu bola 6 dní (rozsah: od 1 do 133 dní). Stredná hodnota trvania bola 10 dní s odznením do 3 týždňov po infúzii u 66 % pacientov.

V štúdiu ZUMA-5 sa neurologické nežiaduce reakcie vyskytli u 57 % pacientov. U šiestich percent (16 %) pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa (závažné alebo život ohrozujúce). Neurologické toxicity sa u 65 % pacientov vyskytli počas prvých 7 dní podávania infúzie. Stredná hodnota času do nástupu bola 7 dní (rozsah: 1 až 177 dní). Stredná hodnota trvania bola 14 dní s odznením do 3 týždňov od podania infúzie u 60 % pacientov.

Najčastejšie (≥ 5 %) neurologické nežiaduce reakcie zahŕňali encefalopatiu (51 %), tremor (28 %) a delírium (14 %). Závažné neurologické nežiaduce reakcie hlásené u pacientov zahŕňali encefalopatiu (18 %), tremor (2 %), delírium (2 %), hemiparézu (1 %) a záchvat (1 %). V štúdiu ZUMA-7 bola

hlásená encefalopatia u 49 % pacientov a tremor u 25 % pacientov liečených liekom Yescarta v porovnaní s hlásenou encefalopatiou u 8 % a tremorom u 1 % pacientov liečených so SOCT.

Ďalšie neurologické nežiaduce reakcie v klinických skúšaniach boli hlásené menej často a zahŕňali dysfágiu (3 %), myelitídu (0,2 %) a kvadriplégiu (0,1 %).

Pokyny pre monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Febrilná neutropénia a infekcie

U 10 % pacientov sa po infúzii lieku Yescarta pozorovala febrilná neutropénia. Infekcie sa vyskytli u 48 % pacientov. Tretí alebo vyšší stupeň (závažné, život ohrozujúce alebo fatálne) infekcií sa vyskytol u 19 % pacientov. Nešpecifikované patogénne, bakteriálne a vírusové infekcie 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 12 %, 6 % a 5 % pacientov, v uvedenom poradí. Najčastejším miestom infekcie vyvolanej nešpecifickým patogénom boli dýchacie cesty. V štúdii ZUMA-7 bola hlásená febrilná neutropénia u 2 % pacientov a vírusová infekcia u 16 % pacientov liečených liekom Yescarta v porovnaní s febrilnou neutropéniou u 27 % a vírusovou infekciou u 5 % pacientov liečených so SOCT. Pokyny pre monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Dlhotrvalé neutropénie

Neutropénia (vrátane febrilnej neutropénie), anémia a trombocytopénia 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 68 %, 31 % a 23 % pacientov, v uvedenom poradí. Dlhotrvalá (stále prítomná na 30. deň alebo s nástupom na 30. deň alebo po ňom) neutropénia, trombocytopénia a anémia 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 26 %, 12 % a 6 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdii ZUMA-1 v čase analýzy zahŕňajúcej 24-mesačné sledovanie sa neutropénia, trombocytopénia a anémia 3. alebo vyššieho stupňa prítomné po 93. dni vyskytli u 11 %, 7 % a 3 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdii ZUMA-7 bola neutropénia 3. alebo vyššieho stupňa hlásená u 94 % pacientov a trombocytopénia u 26 % pacientov liečených liekom Yescarta v porovnaní s neutropéniou 3. alebo vyššieho stupňa u 51 % a trombocytopéniou u 63 % pacientov liečených so SOCT. Pokyny pre liečbu nájdete v časti 4.4.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia bola hlásená u 15 % pacientov liečených liekom Yescarta. Kumulatívne dostalo v štúdii ZUMA-1 do času 54-mesačnej analýzy 36 (33 %) zo 108 pacientov intravenóznou imunoglobulínovú liečbu, v štúdii ZUMA-7 dostalo intravenóznou imunoglobulínovú liečbu do času 23,2-mesačnej analýzy 28 (16 %) zo 170 pacientov a v štúdii ZUMA-5 dostalo v čase analýzy 24-mesačného sledovania intravenóznou imunoglobulínovú liečbu 33 (28 %) zo 119 pacientov. V štúdii ZUMA-7 bola hlásená znížená hladina imunoglobulínov u 11 % pacientov liečených liekom Yescarta v porovnaní s 1 % pacientov liečených so SOCT. Pokyny pre liečbu nájdete v časti 4.4.

Imunogenicitá

Imunogenicitá lieku Yescarta bola hodnotená s použitím enzýmovo viazanej imunosorbentnej analýzy (ELISA) na detekciu väzbových protilátok proti FMC63, pôvodnej protilátke anti-CD19 CAR. Jedenásti z 278 pacientov (4 %) mali pred liečbou liekom Yescarta pozitívny test na protilátky anti-FMC63 v štúdiách ZUMA-1 a ZUMA-7 a 1 pacient (1 %) v štúdii ZUMA-7, ktorý mal pred liečbou negatívny výsledok testu, mal po liečbe pozitívny výsledok skríningového testu ELISA. Výsledky potvrdzujúceho testu na báze buniek s využitím správne zloženej a exprimovanej extracelulárnej časti CAR (ScFv, pánt a linker) preukázali, že všetci pacienti liečení liekom Yescarta, ktorí mali pozitívny výsledok v skríningovom teste ELISA, boli vo všetkých testovaných časových bodoch negatívni na protilátky. Neexistuje žiadny dôkaz, že by sa u týchto pacientov zmenila kinetika počiatkovej expanzie a perzistencie lieku Yescarta alebo bezpečnosť či účinnosť lieku Yescarta. V štúdii ZUMA-5 malo 13 zo 116 pacientov (11 %) pozitívny test na protilátky v skríningovom teste ELISA pred liečbou liekom Yescarta a 2 účastníci, ktorí mali negatívne výsledky pred liečbou, mali pozitívne výsledky testu po liečbe. Výsledky potvrdzujúceho testu na báze buniek preukázali, že všetci pacienti liečení liekom Yescarta, ktorí mali pozitívny výsledok testu ELISA, boli negatívni na protilátky pred liečbou, počas liečby a po liečbe.

Špeciálna populácia

Skúsenosti s liekom Yescarta u pacientov ≥ 75 rokov sú obmedzené. Vo všeobecnosti boli bezpečnosť a účinnosť u pacientov ≥ 65 rokov liečených liekom Yescarta podobné ako u pacientov < 65 rokov. Výsledky u pacientov so stavom podľa Východnej kooperačnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 a 1 a podľa pohlavia boli konzistentné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní liekom Yescarta nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, cytostatická bunková a génová terapia, ATC kód: L01XL03

Mechanizmus účinku

Yescarta, imunoterapeutický liek vytvorený z geneticky modifikovaných autológnych T-buniek, sa viaže na nádorové a na normálne B-bunky s expresiou CD19. Po interakcii anti-CD19 CAR T-buniek s cieľovými bunkami s expresiou CD19 aktivujú CD28 a CD3-zeta kostimulačné domény downstream signalizačných kaskád, čo vedie k aktivácii T-buniek, proliferácii, získaniu efektorových funkcií a sekrécii zápalových cytokínov a chemokínov. Táto kaskáda vedie k apoptóze a nekróze cieľových buniek s expresiou CD19.

Farmakodynamické účinky

Po infúzii lieku Yescarta boli hodnotené farmakodynamické odpovede počas 4-týždňového intervalu prostredníctvom merania prechodného zvýšenia hodnôt cytokínov, chemokínov a iných molekúl v krvi. Analyzovali sa hladiny cytokínov a chemokínov, ako sú IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ a IL2R α . Vrchol zvýšenia sa pozoroval počas prvých 14 dní po infúzii a hladiny sa zvyčajne vrátili na východiskovú hodnotu v priebehu 28 dní.

Analýzy vykonané s cieľom identifikovať súvislosti medzi hladinami cytokínov a výskytom CRS alebo neurologických udalostí preukázali, že vyššie hladiny viacerých imunomodulačných a prozápalových analytov po infúzii (maximum a AUC po 1 mesiaci) boli spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami 3. alebo vyššieho stupňa a CRS 3. alebo vyššieho stupňa v štúdiách ZUMA-1, ZUMA-7 a ZUMA-5.

Vzhľadom na cieľový mimonádorový účinok lieku Yescarta sa dá po liečbe očakávať, že dôjde k výskytu aplázie B-buniek.

Zo 73 pacientov v štúdiu ZUMA-1 s vyhodnotiteľnými východiskovými vzorkami malo 40 % detegovateľné B-bunky. Aplázia B-buniek pozorovaná vo východiskovom stave sa u väčšiny pacientov pripisovala predchádzajúcim liečbam. Po liečbe liekom Yescarta sa pomer pacientov s detegovateľnými B-bunkami znížil: 20 % malo detegovateľné B-bunky v 3. mesiaci a 22 % malo detegovateľné B-bunky v 6. mesiaci. Začiatok obnovy B-buniek sa prvýkrát zaznamenal v 9. mesiaci, keď malo 56 % pacientov detegovateľné B-bunky. Tento trend obnovy B-buniek v priebehu času

pokračoval, pričom 64 % pacientov malo detegovateľné B-bunky v 18. mesiaci a 77 % pacientov malo detegovateľné B-bunky v 24. mesiaci. Zo 141 pacientov v štúdiu ZUMA-7 s hodnotiteľnými vzorkami vo východiskovom bode malo 57 % pacientov detegovateľné B-bunky. Po liečbe liekom Yescarta sa znížil podiel pacientov s detegovateľnými B-bunkami: v 3. mesiaci malo 38 % detegovateľné B-bunky a v 6. mesiaci malo 41 % detegovateľné B-bunky. Začiatok obnovy B-buniek bol zjavný v 9. mesiaci, keď malo 58 % detegovateľné B-bunky. Tento trend obnovy B-buniek v priebehu času pokračoval, keďže v 18. mesiaci malo 64 % pacientov detegovateľné B-bunky a v 24. mesiaci malo detegovateľné B-bunky 84 % pacientov. Zo 113 pacientov v štúdiu ZUMA-5 s FL s hodnotiteľnými východiskovými vzorkami malo 75 % pacientov detegovateľné B-bunky. Po liečbe liekom Yescarta sa pomer pacientov s detegovateľnými B-bunkami znížil: 40 % pacientov malo detegovateľné B-bunky v 3. mesiaci. V priebehu času sa pozorovala obnova B-buniek, pričom detegovateľné B-bunky v 24. mesiaci malo 61 % pacientov. Od pacientov sa po progresii ochorenia nevyžadovalo, aby boli sledovaní, takže väčšina pacientov s hodnotiteľnými vzorkami reagovala na liečbu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci alebo refraktérny DLBCL, PMBCL a DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby (ZUMA-1)

Liekom Yescarta bolo liečených celkovo 108 pacientov v 1./2. fáze otvorenej, multicentrickej štúdie s jedným ramenom u pacientov s r/r agresívnym B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom (NHL). Účinnosť bola založená na 101 pacientoch v 2. fáze vrátane histologicky potvrdeného DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) alebo DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu (N = 16) na základe klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2008. DLBCL v ZUMA-1 zahŕňal pacientov s DLBCL inak nešpecifikovaným (NOS), inými podtypmi DLBCL, HGBL na základe klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2016. Štyridsaťsedem pacientov bolo vyhodnotiteľných z hľadiska stavu MYC, BCL-2 a BCL-6. U 30 pacientov sa zistilo, že majú DLBCL s dvojnásobnou expresiou (nadmerná expresia obidvoch proteínov MYC a BCL-2); u 5 pacientov sa zistilo, že majú HGBCL so zmeneným usporiadaním génov *MYC*, *BCL-2* alebo *BCL-6* (tzv. double-hit a triple-hit); a u 2 pacientov sa zistilo, že majú inak nešpecifikovaný HGBL. Šesťdesiatšesť pacientov bolo vyhodnotiteľných z hľadiska klasifikácií bunkového pôvodu (germinálneho centra [GCB] alebo aktivovaný lymfóm B-pôvodu [ABC]). Z toho malo 49 pacientov typ GCB a 17 pacientov malo typ ABC.

Zaradení pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov s refraktérnym ochorením definovaným ako progresívne ochorenie (PD), stabilným ochorením (SD) definovaným ako najlepšia odpoveď na poslednú líniu liečby, alebo s progresiou ochorenia do 12 mesiacov po transplantácii autológnych kmeňových buniek (ASCT). Na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek neboli zvyčajne vhodní pacienti, ktorí boli refraktérni na chemoterapiu, alebo ktorí boli v relapse po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Pacienti museli byť v minulosti liečení protilátkami anti-CD20 a režimom liečby obsahujúcim antracyklín. Pacienti s lymfómom CNS, anamnézou alogénnej transplantácie kmeňových buniek (stem cell transplantation, SCT) alebo s predchádzajúcou liečbou anti-CD19 CAR alebo inou geneticky modifikovanou T-bunkovou liečbou boli vylúčení. Zaradení neboli pacienti s anamnézou porúch CNS (ako sú záchvaty alebo cerebrovaskulárna ischémia), so srdcovou ejekčnou frakciou nižšou ako 50 %, s nasýtenosťou kyslíkom zo vzduchu v miestnosti nižšou ako 92 % alebo s autoimunitným ochorením vyžadujúcim systémovú imunosupresiu. Stredná hodnota času sledovania bola 63,1 mesiaca (stále prebieha). Súhrn demografických údajov pacientov je uvedený v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn demografických údajov pre 2. fázu ZUMA-1 (12-mesačná analýza)

Kategória	Všetci s leukaferézou (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Všetci liečení (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
<i>Vek (roky)</i>		
Stredná hodnota (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Mužské pohlavie	69 %	67 %
<i>Rasa</i>		
Biela	85 %	86 %
Ázijská	4 %	3 %
Čierna	4 %	4 %
<i>Stav ECOG</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Stredná hodnota počtu predchádzajúcich terapií (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacienti s refraktérnym ochorením na ≥ 2 predchádzajúce línie liečby	77 %	76 %
Pacienti s relapsom do 1 roka po ASCT	20 %	21 %
Pacienti s medzinárodným prognostickým indexom 3/4	46 %	46 %
Pacienti s ochorením III./IV. stupňa	85 %	85 %

ASCT: autológny transplantát kmeňových buniek; ECOG: Východná spolupracujúca onkologická skupina (Eastern Cooperative Oncology Group); ITT: zámer liečiť; mITT: modifikovaný zámer liečiť.

Liek Yescarta sa podával ako jedna infúzia v cieľovej dávke 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg po režime lymfodeplečnej chemoterapie intravenózneho cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a intravenózneho fludarabínu 30 mg/m^2 podaných 5., 4. a 3.deň pred liekom Yescarta. Premosťujúca chemoterapia medzi leukaferézou a lymfodeplečnou chemoterapiou nebola povolená. Všetci pacienti boli hospitalizovaní na sledovanie minimálne 7 dní po infúzii lieku Yescarta.

Zo 111 pacientov, ktorí podstúpili leukaferézu, 101 pacientov dostalo liek Yescarta. Deväť pacientov nebolo liečených, najmä pre progresívne ochorenie alebo závažné nežiaduce udalosti po zaradení a pred dodaním buniek. Zo 111 pacientov jeden pacient nedostal liek pre výrobnú chybu. Stredná hodnota času od leukaferézy po dodanie lieku bola 17 dní (od 14 do 51 dní) a stredná hodnota času od leukaferézy po infúziu bola 24 dní (od 16 do 73 dní). Stredná hodnota dávky bola $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buniek/kg. ITT bola definovaná ako všetci pacienti, ktorí podstúpili leukaferézu, mITT bola definovaná ako všetci pacienti, ktorí dostali liek Yescarta.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera objektívnej odpovede (ORR). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali trvanie odpovede (DOR), celkové prežitie (OS) a závažnosť nežiaducich udalostí. Dopredu bolo stanovené, že ORR sa bude testovať u prvých 92 liečených pacientov, pričom bola výrazne vyššia ako dopredu stanovená miera 20 % ($P < 0,0001$).

Pri primárnej analýze založenej na populácii mITT (minimálne sledovanie 6 mesiacov) bola ORR 72 % a miera úplnej odpovede (CR) bola 51 %, stanovené nezávislou revíznou komisiou. V analýze 12-mesačného sledovania (tabuľka 5) bola ORR 72 % a miera CR bola 51 %. Stredná hodnota času do odpovede bola 1,0 mesiaca (od 0,8 do 6,3 mesiaca). DOR bolo dlhšie u pacientov, ktorí dosiahli CR, v porovnaní s pacientmi s najlepšou odpoveďou čiastočnou (PR). Z 52 pacientov, ktorí dosiahli CR, malo 7 pacientov SD a 9 pacientov dosiahlo PR pri prvom vyšetrení nádoru, pričom postúpili na CR najneskôr do 6,5 mesiaca. Výsledky ORR v rámci PMBCL a DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu boli v oboch prípadoch 88 %. Miera CR bola 75 % a 56 % v uvedenom poradí. Zo 111 pacientov v populácii ITT bola ORR 66 % a CR bola 47 %. Ďalšie výsledky boli konzistentné s výsledkami v populácii mITT.

V analýze 24-mesačného sledovania založenej na populácii mITT (výsledky nezávislej revíznej komisie) bola miera ORR a CR 74 % a 54 %, v uvedenom poradí. Stredná hodnota času do odpovede bola 1,0 mesiaca (rozsah: od 0,8 do 12,2 mesiaca). DOR bolo dlhšie u pacientov, ktorí dosiahli CR,

v porovnaní s pacientmi s najlepšou odpoveďou PR (tabuľka 5). Z 55 pacientov, ktorí dosiahli CR, malo 7 pacientov SD a 10 pacientov malo PR pri prvom vyšetrení nádoru, pričom postúpili na CR najneskôr do 12. mesiaca po infúzii lieku Yescarta. Stredná hodnota trvania odpovede a stredná hodnota OS neboli dosiahnuté (tabuľka 5). Pri analýze po 36 mesiacoch (medián sledovania v rámci štúdie 39,1 mesiaca) bol medián OS 25,8 mesiaca, pričom 47 pacienti stále žili (47 %*). Pri analýze po 48 mesiacoch (medián sledovania v rámci štúdie 51,1 mesiaca) bol medián OS 25,8 mesiaca, pričom 43 pacienti stále žili (44 %*). V analýze po 60 mesiacoch (medián sledovania v rámci štúdie 63,1 mesiaca) bol medián celkového prežívania 25,8 mesiaca, pričom 42 pacientov stále žilo (43 %*).

*Kaplanove-Meierove odhady 3-ročnej miery OS boli 47 %, 4-ročnej miery OS boli 44 % a 5-ročnej miery OS boli 43 %.

V 1. fáze ZUMA-1 sa liečilo 7 pacientov. Päť pacientov dosiahlo odpoveď, vrátane 4 pacientov s CR. V analýze 12-mesačného sledovania ostali 3 pacienti pri CR 24 mesiacov po infúzii lieku Yescarta. V analýze 24-mesačného sledovania ostali títo 3 pacienti pri CR 30 až 35 mesiacov po infúzii lieku Yescarta.

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov účinnosti 2. fázy ZUMA-1

Kategória	Všetci s leukaferézou (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Všetci liečení (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	12-mesačná analýza	24-mesačná analýza	12-mesačná analýza	24-mesačná analýza
ORR (%) [95 % IS]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a , stredná hodnota (rozsah) v mesiacoch	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
DOR ^a , CR, stredná hodnota (rozsah) v mesiacoch	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
OS, stredná hodnota (mesiace) [95 % IS]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6-mesačné OS (%) [95 % IS]	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-mesačné OS (%) [95 % IS]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
12-mesačné OS (%) [95 % IS]	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-mesačné OS (%) [95 % IS]	Neaplikovateľné	47,7 (38,2; 56,7)	Neaplikovateľné	50,5 (40,4; 59,7)

IS: interval spoľahlivosti; CR: kompletná odpoveď; DOR: trvanie odpovede; ITT: zámer liečiť; mITT: modifikovaný zámer liečiť; NE = nemožno odhadnúť (nemožno dosiahnuť); ORR: objektívna miera odpovede; OS: celkové prežívanie.

a. Trvanie odpovede bolo cenzurované v čase SCT v prípade pacientov, ktorí podstúpili SCT počas odpovede.

Poznámka: 12-mesačná analýza mala strednú hodnotu sledovania 15,1 mesiaca. 24-mesačná analýza mala strednú hodnotu sledovania 27,1 mesiaca. Celkové prežívanie predstavuje časové obdobie od dátumu leukaferézy (ITT) alebo infúzie lieku Yescarta po smrť z akejkoľvek príčiny.

SCHOLAR-1

Vykonala sa retrospektívna zlúčená analýza výsledkov u pacientov s refraktérnym agresívnym NHL (N = 636) (Crump a kol., 2017) na potvrdenie vopred špecifikovanej 20 % miery odpovede v kontrolnej skupine a historického kontextu na interpretovanie výsledkov zo štúdie ZUMA-1. Analýza zahŕňala pacientov, ktorí neodpovedali (SD alebo PD) na poslednú líniu liečby, alebo u nich došlo k relapsu počas 12 mesiacov po ASCT. Vyhodnotila sa odpoveď a prežitie po liečbe pri dostupnej štandardnej starostlivosti. ORR bola 26 % [95 % IS (21, 31)] a miera CR bola 7 % [95 % IS (3, 15)], so strednou hodnotou OS 6,3 mesiaca.

DLBCL a HGBL, ktoré recidivujú do 12 mesiacov od ukončenia chemoimunoterapie prvej línie alebo sú na ňu refraktérne (ZUMA-7)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Yescarta u dospelých pacientov s r/r veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (LBCL) sa preukázali v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy 3 (ZUMA-7). Zaradení pacienti mali prevažne diagnostikované podtypy ochorenia DLBCL a HGBL na základe

klasifikácie WHO z roku 2016 a všetci pacienti dostali v prvej línii rituximab a chemoterapiu na báze antracyklínov. Celkovo bolo 359 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na podanie jednej infúzie lieku Yescarta alebo na podanie SOCT (definovanú ako 2 až 3 cykly štandardnej chemoimunoterapie [R-ICE, R-DHAP alebo R-DHAX, R-ESHAP alebo R-GDP], po ktorej nasledovala liečba vysokými dávkami [HDT] a ASCT u pacientov s prítomnou odpoveďou na liečbu). Randomizácia bola stratifikovaná podľa odpovede na liečbu prvej línie (primárne refraktérne oproti relapsu ≤ 6 mesiacov liečby prvej línie oproti relapsu > 6 a ≤ 12 mesiacov liečby prvej línie) a podľa veku druhej línie upraveného medzinárodným prognostickým indexom (IPI) (0 až 1 oproti 2 až 3), ktorý bol hodnotený v čase skríningu. Štúdia vylúčila predchádzajúcu HSCT, zistiteľné malígne bunky mozgovomiechového moku alebo metastázy v mozgu, výkonnostný stav 2 alebo vyšší podľa *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) a akýkoľvek lymfóm centrálneho nervového systému v anamnéze. Pacienti s aktívnymi alebo závažnými infekciami boli vylúčení, pacienti s jednoduchou infekciou močových ciest a nekomplikovanou bakteriálnou faryngitídou boli povolení, ak u nich bola prítomná odpoveď na aktívnu liečbu.

Po lymfodeplečnej chemoterapii sa liek Yescarta podával ako jedna intravenózna infúzia v cieľovej dávke 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg (maximálna dávka: 2×10^8 buniek). Lymfodeplečný režim pozostával z cyklofosfamidu 500 mg/m^2 intravenózne a fludarabínu 30 mg/m^2 intravenózne, ktoré sa podávali 5., 4. a 3. deň pred podaním lieku Yescarta. Premosťujúca liečba nemodifikujúca ochorenie, obmedzená na kortikosteroidy, sa mohla podávať medzi leukaferézou a lymfodeplečnou chemoterapiou u pacientov s vysokou záťažou ochorenia pri skríningu.

V celkovej populácii štúdie bola stredná hodnota veku 59 rokov (rozsah: 21 až 81 rokov), 66 % boli muži a 83 % boli belosi. Sedemdesiatštyri percent pacientov malo primárne refraktérny LBCL a 26 % pacientov recidivovalo do 12 mesiacov po liečbe prvej línie. Pacienti mali v druhej línii IPI skóre upravené podľa veku 0 – 1 (55 %) alebo 2 – 3 (45 %) a výkonnostný stav podľa ECOG 0 (54 %) alebo 1 (46 %).

Pacienti v ramenách s liekom Yescarta a SOCT boli kategorizovaní ako DLBCL NOS/bez možnosti ďalšej klasifikácie (126 pacientov v ramene s liekom Yescarta a 120 pacientov v ramene so SOCT); DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu (19 pacientov v ramene s liekom Yescarta a 27 pacientov v ramene so SOCT); HGBL s preskupeniami *MYC*, *BCL2* a/alebo *BCL6* (dvojitá a trojitá zhoda) (31 pacientov v ramene s liekom Yescarta a 25 pacientov v ramene so SOCT) alebo HGBL NOS (1 pacient v ramene so SOCT); ostatní účastníci boli kategorizovaní ako nepotvrdení, chýbajúci alebo iní.

Zo 180 pacientov randomizovaných na liečbu liekom Yescarta podstúpilo 178 pacientov leukaferézu a 170 pacientov bolo liečených liekom Yescarta. Z liečených pacientov dostávalo 60 (33 %) premosťovaciu liečbu kortikosteroidmi. Nedošlo k žiadnym výrobným chybám. Osem pacientov (4 %) nebolo po leukaferéze liečených, najmä z dôvodu progresie ochorenia, závažných nežiaducich udalostí alebo úmrtia. Stredná hodnota času od leukaferézy do uvoľnenia lieku bola 13 dní (rozsah: 10 až 24 dní) a stredná hodnota času od leukaferézy do podania infúzie lieku Yescarta bola 26 dní (rozsah: 16 až 52 dní). Stredná hodnota dávky bola $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buniek/kg. Všetkých 170 pacientov, ktorí dostali liek Yescarta, bolo sledovaných v zdravotníckom zariadení minimálne 7 dní. Zo 179 pacientov randomizovaných na SOCT dostalo 64 pacientov (36 %) HDT-ASCT.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez udalosti (*event-free survival*, EFS) stanovené zaslepeným centrálnym hodnotením. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli ORR a OS. Súhrn výsledkov účinnosti v celkovej populácii je uvedený v tabuľke 6 a Kaplanova-Meierova krivka pre EFS je znázornená na obrázku 1 a Kaplanova-Meierova krivka pre OS na obrázku 2. 24-mesačné EFS bolo 40,5 % [95 % IS: 33,2, 47,7] v ramene s liekom Yescarta a 16,3 % [95 % IS: 11,1, 22,2] v ramene so SOCT. V čase primárnej analýzy EFS bola stredná hodnota prežívania bez progresie (*progression free survival*, PFS) podľa centrálneho posúdenia v ramene s liekom Yescarta 14,7 mesiaca (95 % IS: 5,4, NE) v porovnaní s 3,7 mesiaca (95 % IS: 2,9, 5,3) v ramene so SOCT (HR: 0,490 [95 % IS: 0,368, 0,652]). Stredná hodnota trvania štúdie bola 24,9 mesiaca v čase primárnej analýzy EFS a 47,2 mesiaca v čase primárnej analýzy OS. Primárna analýza OS sa vykonala v časovom bode 5 rokov od zaradenia prvého účastníka stanovenom

v protokole. Preukázalo sa štatisticky významné zlepšenie OS v prospech lieku Yescarta (pozri tabuľku 6). Odhadovaná 48-mesačná miera OS bola 54,6 % v ramene s liekom Yescarta a 46,0 % v ramene so SOCT. Päťdesiatšed percent pacientov dostalo bunkovú imunoterapiu po žiadnej odpovedi na SOCT alebo po relapse po randomizácii na SOCT.

Konzistentná účinnosť v prospech lieku Yescarta sa vo všeobecnosti pozorovala vo vybraných podskupinách vrátane odpovede na liečbu prvej línie, IPI skóre druhej línie upraveného podľa veku, výkonnostného stavu ECOG, veku, stavu lymfómu s dvojítm expresorom a podtypu ochorenia HGBL (pozri obrázok 3). U pacientov s HGBL podľa centrálného laboratória preukázal liek Yescarta zlepšenie EFS v porovnaní so SOCT (HR: 0,285 [95 % IS: 0,137, 0,594]). ORR bola 81 % (95 % IS: 62,5 %, 92,5 %) a miera CR bola 68 % (95 % IS: 48,6 %, 83,3 %) u pacientov liečených liekom Yescarta v porovnaní s ORR 42 % (95 % IS: 23,4 %, 63,1 %) a mierou CR 23 % (95 % IS: 9,0 %, 43,6 %) v ramene so SOCT. Hodnota OS HR lieku Yescarta v porovnaní so SOCT bola 0,735 [95 % IS: 0,338, 1,600] u pacientov s HGBL podľa centrálného laboratória.

Tabuľka 6. Súhrn výsledkov účinnosti pre štúdiu ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Štandardná liečba N = 179
EFS^a		
Počet udalostí (%)	108 (60)	144 (80)
Stredná hodnota, mesiace [95 % IS] ^b	8,3 [4,5, 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratifikovaný pomer rizík [95 % IS]	0,398 [0,308; 0,514]	
p-hodnota stratifikovaného log-rank testu ^c	< 0,0001	
ORR (%) [95 % IS]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Miera pravdepodobnosti [95 % IS]	5,31 [3,08; 8,90]	
p-hodnota stratifikovaného CMH testu ^c	< 0,0001	
Miera úplnej odpovede (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Miera čiastočnej odpovede (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
OS^d		
Počet udalostí (%)	82 (46)	95 (53)
Stredná hodnota OS, mesiace [95 % IS] ^b	NR (28,6; NE)	31,1 (17,1; NE)
Stratifikovaný pomer rizík [95 % IS]	0,726 (0,540; 0,977)	
p-hodnota stratifikovaného log-rank testu ^c	0,0335	

IS – interval spoľahlivosti; CMH – Cochranov-Mantelov-Haenszelov test; EFS – prežívanie bez udalostí; NE – nemožno odhadnúť; NR – nedosiahnuté; ORR – objektívna miera odpovede; OS – celkové prežívanie.

a. Podľa centrálného hodnotenia vykonaného v čase primárnej analýzy EFS

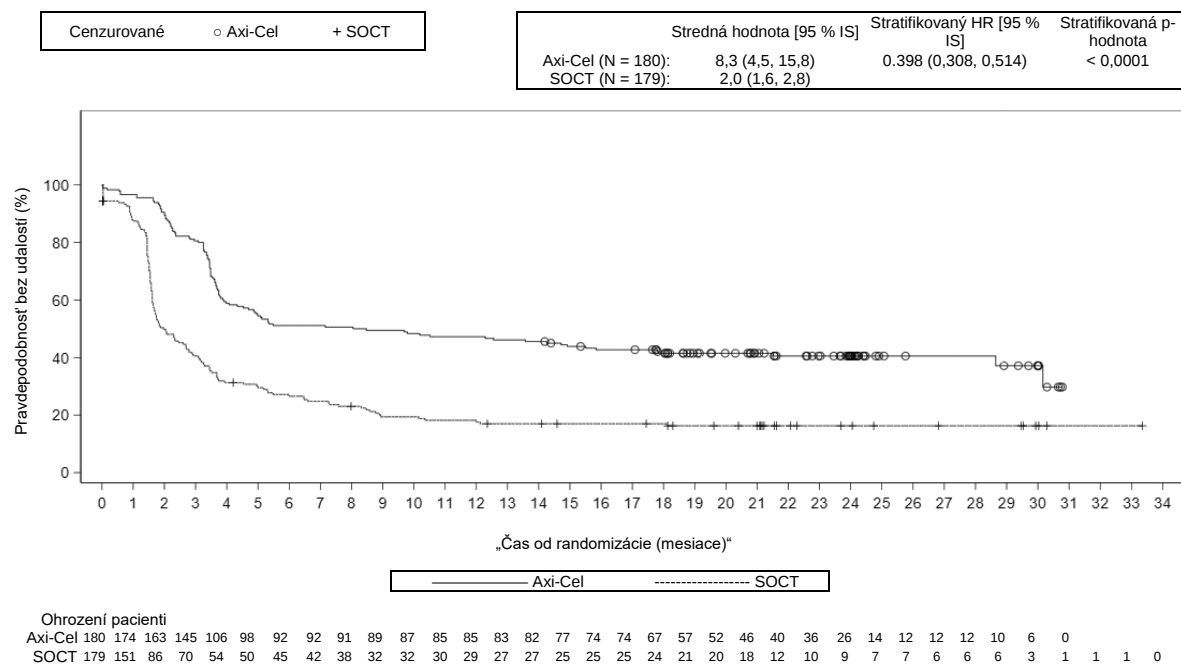
b. Kaplanova-Meierova metóda

c. p-hodnoty sú dvojstranné. Stratifikovaný log-rank test alebo stratifikovaný CMH test upravený na základe odpovede na liečbu prvej línie (primárna refraktérna verzia relaps ≤ 6 mesiacov od liečby prvej línie verzia relaps > 6 a ≤ 12 mesiacov od liečby prvej línie) a skóre medzinárodného prognostického indexu pre liečbu druhej línie upraveného podľa veku (0 až 1 verzia 2 až 3)

d. Podľa hodnotenia vykonaného v čase primárnej analýzy OS (päť rokov od zaradenia prvého účastníka)

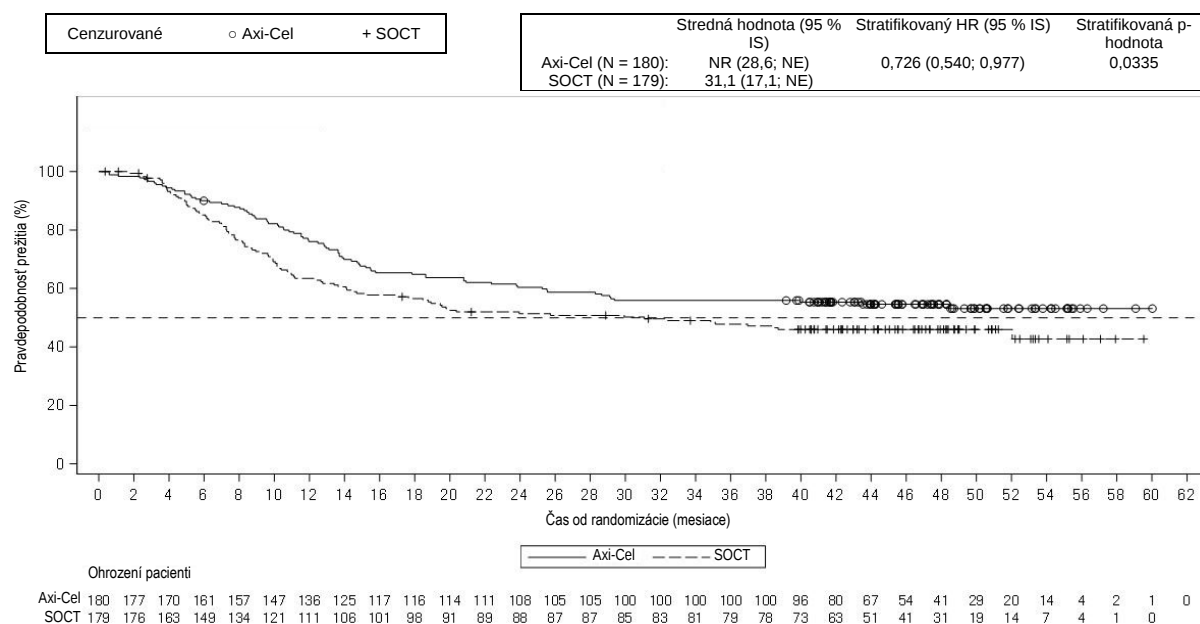
e. p-hodnota sa porovnáva s dvojstrannou hranicou účinnosti 0,0482 (hladina významnosti) pre primárnu analýzu OS

Obrázok 1. Kaplanov-Meierov graf prežívania bez udalostí v štúdiu ZUMA-7



IS: interval spoľahlivosti; HR: pomer rizík; SOCT: štandardná liečba.

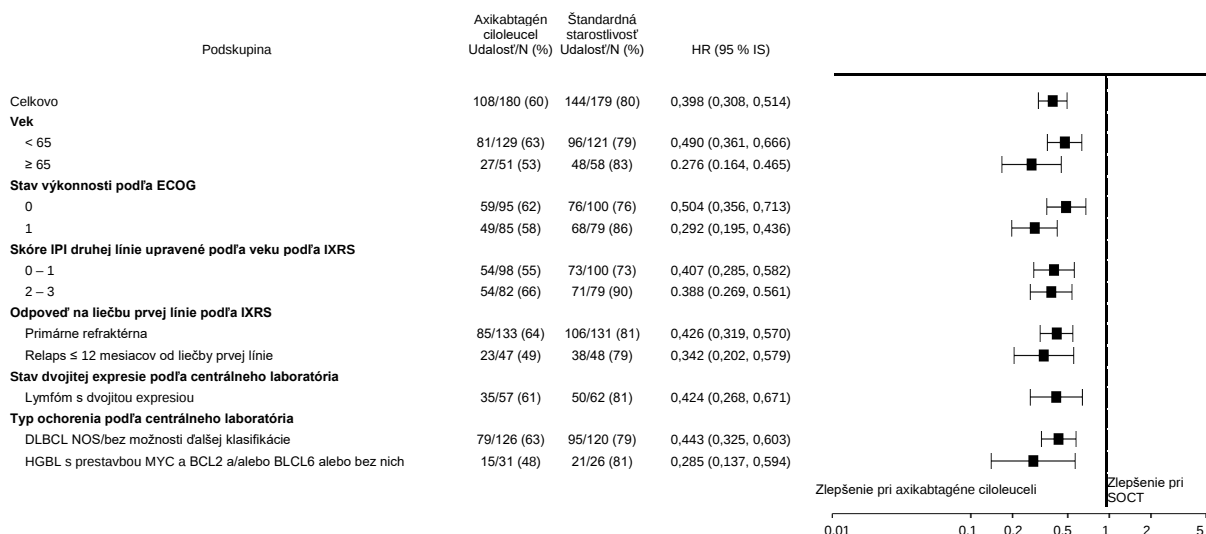
Obrázok 2. Kaplanov-Meierov graf celkového prežívania v štúdiu ZUMA-7



IS: interval spoľahlivosti; HR: pomer rizík; NE: nemožno odhadnúť; SOCT: štandardná liečba.

Poznámka: pacienti, ktorí neodpovedali na SOCT, mohli dostať následnú liečbu lymfómu vrátane anti-CD19 CAR T-bunkovej terapie mimo požiadavky protokolu.

Obrázok 3. Stromový diagram prežívania bez udalostí vo vybraných podskupinách v štúdiu ZUMA-7



IS – interval spoľahlivosti; HR – pomer rizík; IXRS – systém interaktívnej hlasovej/webovej odpovede; SOCT – štandardná liečba.

Poznámka: v čase primárnej analýzy EFS, typ ochorenia centrálné laboratórium potvrdilo u 303 z 359 pacientov, ostatných pacientov centrálné laboratórium zaradilo do kategórie nepotvrdení, chýbajúcich alebo iní.

Prínos pre OS pri lieku Yescarta je v klinicky relevantných podskupinách konzistentný.

Recidivujúci alebo refraktérny FL po troch alebo viacerých líniiach systémovej liečby (ZUMA-5)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Yescarta u dospelých pacientov s FL boli vyhodnotené v otvorenej, multicentrickej jednoramennej štúdiu fázy 2 u pacientov s r/r FL na základe klasifikácie WHO 2016.

Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov s refraktérnym ochorením po 2 alebo viacerých predchádzajúcich líniiach liečby. Predchádzajúca liečba musela zahŕňať monoklonálnu protilátku anti-CD20 kombinovanú s alkylačným činidlom (protilátka anti-CD20 s jedným činidlom sa nerátala ako línia liečby na účely stanovenia vhodnosti). Pacienti s SD (bez recidívy) > 1 rok od dokončenia poslednej liečby sa nepovažovali za vhodných. Pacienti s lymfómom CNS, anamnézou alogénnej SCT alebo s predchádzajúcou liečbou anti-CD19 CAR alebo inou geneticky modifikovanou T-bunkovou liečbou boli vylúčení. Vhodní neboli pacienti s anamnézou porúch CNS (ako sú záchvaty alebo cerebrovaskulárna ischemia), s ejekčnou frakciou ľavej komory nižšou ako 50 %, s nasýtenosťou kyslíkom zo vzduchu v miestnosti nižšou ako 92 % ani s autoimunitným ochorením vyžadujúcim systémovú imunosupresiu. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnymi alebo závažnými infekciami a pacienti s FL stupňa 3b. Skutočné trvanie sledovania bolo 25,9 mesiaca (rozsah: 0,3 až 44,3 mesiaca, stále prebieha). Súhrn demografických údajov pacientov je uvedený v tabuľke 7.

V čase primárnej analýzy bolo zaradených celkovo 122 pacientov s FL (t. j. *po leukaferéze*) vrátane 75 pacientov, ktorí dostali 3 alebo viac predchádzajúcich línii liečby. V období medzi dátumom uzávierky údajov pre primárnu analýzu a dátumom uzávierky údajov pre analýzu 24-mesačného sledovania neboli zaradení ani liečení liekom Yescarta žiadni ďalší pacienti s FL.

Tabuľka 7: Súhrn demografických údajov pre pacientov s FL v štúdiu ZUMA-5 (24-mesačná analýza)

Kategória	Všetci s leukaferézou (N = 122)	Všetci s leukaferézou s ≥ 3 líniami liečby (N = 75*)
<i>Vek (roky)</i>		
Stredná hodnota (min, max)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Mužské pohlavie	60 %	63 %
<i>Rasa</i>		
Biela	93 %	93 %
Ázijská	2 %	4 %
Čierna	2 %	1 %
<i>Stav ECOG</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Veľký objem nádoru definovaný na základe kritérií GELF	52 %	57 %
Stredná hodnota počtu predchádzajúcich terapií (min, max)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pacienti s refraktérnym ochorením na ≥ 2 predchádzajúce línie liečby	30 %	24 %
Pacienti s ochorením III./IV. stupňa	86 %	86 %
Pacienti s predchádzajúcou transplantáciou autológnych kmeňových buniek	25 %	29 %
Predchádzajúci inhibitor PI3K	26 %	40 %
Čas do relapsu od prvej kombinovanej chemoterapeutickej liečby s použitím anti-CD20 < 24 mesiacov	54 %	51 %

ECOG: Východná spolupracujúca onkologická skupina (Eastern Cooperative Oncology Group); GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires.

* Všetci pacienti s lokálne potvrdenou diagnózou vrátane 60 pacientov s centrálne potvrdenou diagnózou. Počet účastníkov s leukaferézou (n = 75) a liečených pacientov (n = 73).

Liek Yescarta sa podával ako jedna intravenózna infúzia v cieľovej dávke 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg po režime lymfodeplečnej chemoterapie intravenózneho cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a intravenózneho fludarabínu 30 mg/m^2 , podaných 5., 4. a 3. deň pred liekom Yescarta. Všetci pacienti boli hospitalizovaní na sledovanie minimálne 7 dní po infúzii lieku Yescarta. Podanie a monitorovanie lieku Yescarta je konzistentné medzi štúdiami ZUMA-5 a ZUMA-1.

Primárna analýza sa vykonala, keď aspoň 80 postupne zaradených pacientov s FL absolvovalo minimálnu dobu sledovania 12 mesiacov od prvého posúdenia odpovede. Primárnym koncovým ukazovateľom bola ORR. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali mieru CR, ORR a CR u pacientov, ktorí dostali 3 alebo viac predchádzajúcich línii liečby, DOR, OS a PFS a výskyt nežiaducich udalostí. Traja zo 122 pacientov s FL zaradených v čase primárnej analýzy neboli liečení, primárne z dôvodu nevhodnosti, výskytu CR alebo úmrtia pred liečbou. Analýza 24-mesačného sledovania sa vykonala, keď aspoň 80 pacientov s FL absolvovalo minimálne sledovanie 24 mesiacov po infúzii.

Od analýzy 24-mesačného sledovania žiadni ďalší pacienti nepodstúpili leukaferézu ani neboli liečení liekom Yescarta. Nedošlo k žiadnym zlyhaniam vo výrobe. Stredná hodnota času od leukaferézy po uvoľnenie lieku bola 12 dní (rozsah: od 10 do 37 dní), od leukaferézy po dodanie lieku bola 17 dní (rozsah: od 13 do 72 dní) a od leukaferézy po infúziu lieku Yescarta bola 27 dní (rozsah: od 19 do 330 dní). Stredná hodnota dávky bola $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buniek/kg.

V čase uzávierky údajov pre primárnu analýzu bolo zaradených 122 pacientov s FL. U 75 zaradených pacientov s FL, ktorí absolvovali 3 alebo viac predchádzajúcich línii liečby, bola ORR 91 % a miera CR bola 77 %.

Analýza 24-mesačného sledovania sa vykonala u 122 zaradených pacientov s FL a 119 z týchto pacientov bolo liečených liekom Yescarta. Zo 122 zaradených pacientov s FL absolvovalo 75 pacientov 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby, čo viedlo k ORR 91 % a miere CR 77 %. Stredná hodnota času do odpovede bola 1 mesiac (rozsah: od 0,8 do 3,1 mesiaca), stredná hodnota DOR bola 38,6 mesiaca a podiel pacientov s odpoveďou, u ktorých sa v 24. mesiaci odpoveď zachovala, bol 62 %. Dvadsaťdeväť zo 75 pacientov s FL, ktorí absolvovali 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby, spočiatku dosiahlo PR a 19 z nich neskôr dosiahlo CR. Analýza podskupín zahŕňala ORR u pacientov, ktorí boli refraktérni (88 %), skóre FLIPI ≥ 3 (94 %), vysokú nádorovú záťaž (91 %), progresiu ochorenia do 24 mesiacov po prvej imunoterapii (89 %) a predchádzajúcu liečbu inhibítorom PI3K (90 %). Kľúčové výsledky účinnosti pre pacientov s FL s 3 alebo viacerými predchádzajúcimi líniami liečby sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Súhrn výsledkov účinnosti pre všetkých zaradených pacientov s FL v štúdiu ZUMA-5 s 3 alebo viacerými predchádzajúcimi líniami liečby (24-mesačná analýza)

Kategória	Všetci s leukaferézou (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95 % IS]	91 % (82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
DOR ^b , stredná hodnota v mesiacoch [95 % IS] (rozsah)	38,6 (24,7, NE) (0,0, 38,6)
Pokračujúca odpoveď (n)	42
Miera pokračujúcej remisie ^b % [95 % IS]	
12. mesiac	79,5 (67,2, 87,6)
18. mesiac	75,5 (62,5, 84,6)
24. mesiac	67,6 (52,7, 78,7)

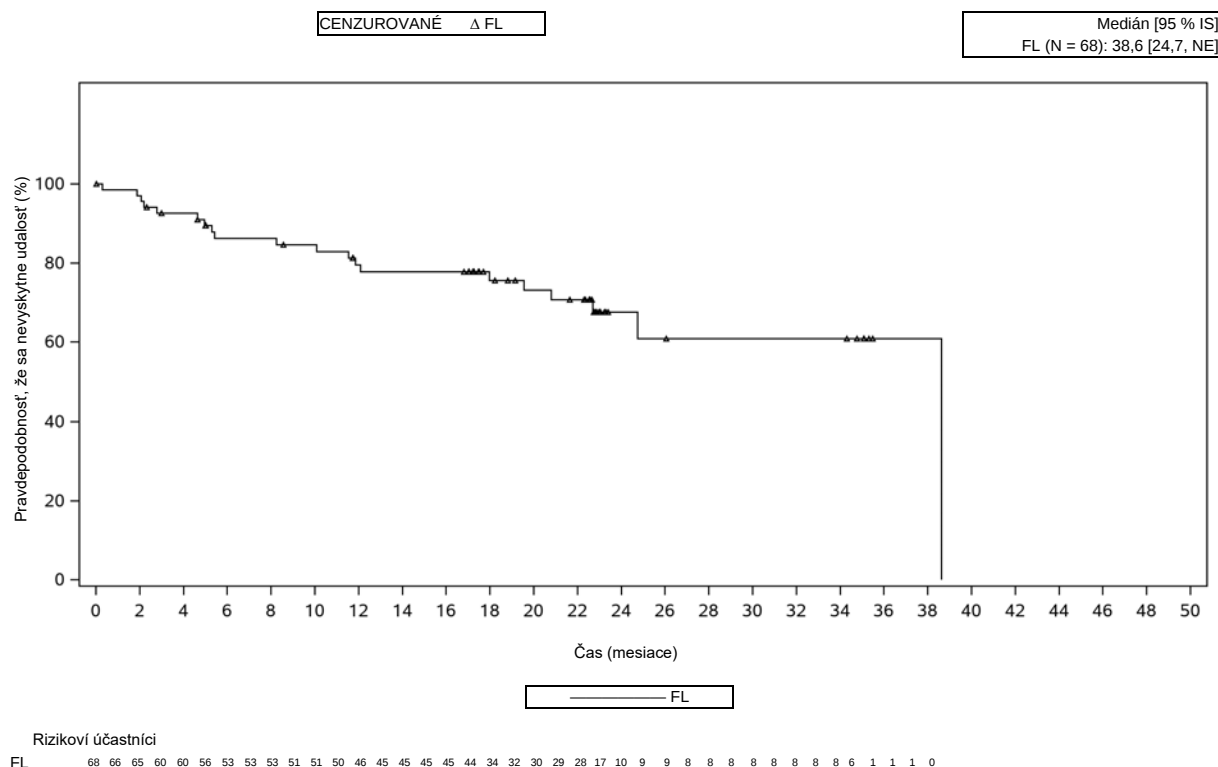
IS: interval spoľahlivosti; CR: kompletná odpoveď; DOR: trvanie odpovede; ITT: zámer liečiť; NE: nemožno odhadnúť; ORR: objektívna odpoveď; PR: čiastočná odpoveď.

a. Podľa klasifikácie medzinárodnej pracovnej skupiny Lugano (Cheson 2014) posúdená Nezávislou komisiou pre rádiologickú kontrolu.

b. Merané od dátumu prvej objektívnej odpovede do dátumu progresie alebo smrti.

* Všetci pacienti s lokálne potvrdenou diagnózou vrátane 60 pacientov s centrálnou potvrdenou diagnózou. Počet účastníkov s leukaferézou (n = 75) a liečených (n = 73) pacientov.

Obrázok 4. Kaplanova-Meierova DOR v súbore všetkých pacientov s leukaferézou, účastníci s objektívnou odpoveďou (pacienti s FL s 3 alebo viacerými predchádzajúcimi líniami liečby, 24-mesačná analýza, nezávislá kontrolná komisia)



IS: interval spoľahlivosti; NE: nemožno odhadnúť.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Yescarta vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe neoplaziem zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Liek Yescarta obsahuje ľudské autológne T-bunky. Očakávané metabolické produkty sú typické produkty bunkového rozkladu, ktoré sú výsledkom bežných mechanizmov odstraňovania buniek. Preto sa očakáva, že infúzne podané CAR T-bunky časom vymiznú.

Bunková kinetika

Po infúzii lieku Yescarta anti-CD19 CAR T-bunky vykazovali počiatočnú rýchlu expanziu, po ktorej nasledoval do 3 mesiacov pokles na takmer východiskové hodnoty. Maximálne hladiny anti-CD19 CAR T-buniek sa objavili počas prvých 7 až 14 dní od dňa podania infúzie lieku Yescarta. Vek (rozsah: 21 až 80 rokov) a pohlavie nemali významný vplyv na AUC a maximálne hladiny lieku Yescarta.

U pacientov v štúdiu ZUMA-1 bola stredná hodnota maximálnej hladiny anti-CD19 CAR T-buniek v krvi 38,3 bunky/ μ l (rozsah: 0,8 až 1 513,7 bunky/ μ l), pričom sa znížila na strednú hodnotu 2,1 bunky/ μ l do 1 mesiaca (rozsah: 0 až 167,4 bunky/ μ l) a na strednú hodnotu 0,4 bunky/ μ l do 3 mesiacov (rozsah: 0 až 28,4 bunky/ μ l) po infúzii lieku Yescarta. U pacientov v štúdiu ZUMA-7 bola stredná hodnota maximálnej hladiny anti-CD19 CAR T-buniek v krvi 25,84 buniek/ μ l (rozsah: 0,04 až 1 173,25 buniek/ μ l), ktorý sa u hodnotiteľných pacientov znížil k východiskovej hodnote do 3 mesiacov (0,35 buniek/ μ l; rozsah: 0,00 až 28,44 buniek/ μ l), ale bol stále zistiteľný u 12 z 30 hodnotiteľných pacientov po dobu 24 mesiacov od ukončenia liečby.

U pacientov v štúdiu ZUMA-5 s FL bola stredná hodnota maximálnej hladiny anti-CD19 CAR T-buniek v krvi 37,6 bunky/ μ l (rozsah: 0,5 až 1 415,4 bunky/ μ l). Stredná hodnota času do dosiahnutia maximálnej hladiny anti-CD19 CAR T-buniek v krvi bola 8 dní po infúzii (rozsah: 8 až 371 dní). Do 3 mesiacov hladina anti-CD19 CAR T-buniek klesla takmer na východiskovú úroveň so strednou hodnotou 0,3 bunky/ μ l (rozsah: 0 až 15,8 bunky/ μ l).

U pacientov v štúdiu ZUMA-1 počet anti-CD19 CAR T-buniek v krvi koreloval s objektívnou odpoveďou (CR alebo PR). Stredná hodnota maximálnej hladiny anti-CD19 CAR T-buniek u pacientov s odpoveďou (N = 71) bola vyššia o 216 % v porovnaní s príslušnou hladinou u pacientov bez odpovede (N = 25) (43,6 bunky/ μ l oproti 20,2 bunky/ μ l). Stredná hodnota AUC₀₋₂₈ u pacientov s odpoveďou (N = 71) bola 253 % príslušnej hladiny u pacientov bez odpovede (N = 25) (562 dní $\times$ počet buniek/ μ l oproti 222 dní $\times$ počet buniek/ μ l).

U pacientov v štúdiu ZUMA-7 počet anti-CD19 CAR T-buniek v krvi koreloval s objektívnou odpoveďou (CR alebo PR). Stredná hodnota maximálnych hladín anti-CD19 CAR T-buniek u pacientov s odpoveďou (n = 142) bola približne o 275 % vyššia v porovnaní s príslušnou hladinou u pacientov bez odpovede (n = 20) (28,9 buniek/ μ l oproti 10,5 buniek/ μ l). Stredná hodnota AUC₀₋₂₈ u pacientov s odpoveďou (n = 142) bola približne o 417 % vyššia v porovnaní s príslušnou hladinou u pacientov bez odpovede (n = 20) (292,9 dňa $\times$ počet buniek/ μ l oproti 70,1 dňa $\times$ počet buniek/ μ l).

U pacientov s FL v štúdiu ZUMA-5 bola stredná hodnota maximálnej hladiny anti-CD19 CAR T-buniek u pacientov s odpoveďou (n = 112) 38,0 bunky/ μ l v porovnaní s pacientmi bez odpovede (n = 5) 31,3 bunky/ μ l. Stredná hodnota AUC₀₋₂₈ u pacientov s odpoveďou bola 454,8 bunky/ μ l $\cdot$ dni v porovnaní s pacientmi bez odpovede 247,1 bunky/ μ l $\cdot$ dni.

Neuskutočnili sa štúdie s liekom Yescarta u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Liek Yescarta obsahuje geneticky modifikované ľudské T-bunky, preto nie sú k dispozícii žiadne reprezentatívne *in vitro* analýzy, *ex vivo* modely alebo *in vivo* modely, ktoré by mohli presne určiť toxikologické charakteristiky humánneho lieku. Preto sa neuskutočnili tradičné toxikologické štúdie používané pri vývoji liekov.

S liekom Yescarta sa neuskutočnili žiadne štúdie karcinogenity alebo genotoxicity.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov lieku Yescarta na fertilitu, reprodukciu a vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

cryostor CS10 (obsahuje DMSO)
chlorid sodný
ľudský albumín

6.2 Inkompatibility

Pre nedostatok štúdií kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

1 rok

Liek Yescarta je po rozmrazení stabilný až 3 hodiny pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C). Infúzia lieku Yescarta sa však musí začať do 30 minút od ukončenia rozmrazovania a celkové trvanie infúzie nemá prekročiť 30 minút.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Liek Yescarta sa musí uchovávať v plynnej fáze tekutého dusíka (≤ -150 °C) a musí zostať zmrazený, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby boli na podanie pacientovi k dispozícii životaschopné bunky. Rozmrazený liek sa nesmie znovu zmraziť.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Etylényvinylacetátový vak pre uchovávanie v zmrazenom stave s prídavnou zapečatenou hadičkou a dvomi dostupnými špicatými portmi obsahujúci približne 68 ml bunkovej disperzie.

Jeden vak pre uchovávanie v zmrazenom stave je jednotlivo balený v prepravnej kazete.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ožiarenie môže viesť k inaktivácii lieku.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Liek Yescarta sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných obaloch.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Yescarta, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podávaním

- overte, či sa totožnosť pacienta (ID) zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kazete lieku Yescarta,
- infúzny vak s liekom Yescarta sa nesmie vybrať z kovovej kazety, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom,
- po overení totožnosti pacienta (ID) vyberte infúzny vak s liekom Yescarta z kovovej kazety,
- overte, či informácie pacienta uvedené na štítku kovovej kazety zodpovedajú informáciám uvedeným na štítku infúzneho vaku,
- pred rozmrazením skontrolujte infúzny vak s liekom, či nie je narušená celistvosť balenia. Ak je infúzny vak poškodený, dodržiavajte miestne usmernenia pre zaobchádzanie s ľudským odpadovým materiálom (alebo ihneď kontaktujte podporu Kite).

Rozmrazovanie

- umiestnite infúzny vak do druhého vaku,
- rozmrazte liek Yescarta pri teplote približne 37 °C použitím vodného kúpeľa alebo metódy suchého rozmrazovania, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný ľad. Jemne premiešajte obsah infúzneho vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu infúzneho vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným premiešavaním. Liek Yescarta sa pred infúziou nesmie premývať, odstred'ovať a/alebo opakovane suspendovať v novom médiu. Rozmrazovanie trvá približne 3 až 5 minút,
- po rozmrazení je liek Yescarta stabilný pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) až 3 hodiny, infúzia lieku Yescarta sa však musí začať do 30 minút od dokončenia rozmrazovania.

Podávanie

- nesmie sa používať leukodeplečný filter,
- pred infúziou a počas monitorovacieho obdobia musí byť k dispozícii tocilizumab a núdzové vybavenie. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu,
- Yescarta je iba na autológne použitie,
- totožnosť pacienta sa musí zhodovať s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na infúznom vaku s liekom Yescarta,
- na podávanie lieku Yescarta sa odporúča centrálny žilový prístup,
- hadička sa pred podaním infúzie musí naplniť sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol sodíka v ml),
- celý obsah infúzneho vaku s liekom Yescarta sa musí podať infúziou do 30 minút použitím gravitačnej infúzie alebo peristaltickej pumpy,
- infúzny vak počas podávania infúzie lieku Yescarta jemne premiešavajte, aby sa predišlo zhlukovaniu buniek,
- po infúznom podaní celého obsahu infúzneho vaku sa infúzny vak a hadička musia prepláchnuť 10 až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) spätným naplnením pri rovnakej infúznej rýchlosti, aby sa zabezpečilo, že sa podal všetok liek Yescarta.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Yescarta, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Yescarta (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1299/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. august 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júl 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Hlavné prvky:

Dostupnosť tocilizumabu a kvalifikovanosť pracoviska

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby boli nemocnice a ich pridružené centrá, v ktorých sa vydáva Yescarta, kvalifikované v súlade so schváleným programom kontrolovanej distribúcie, nasledujúcim spôsobom:

- zabezpečí, aby bola na pracovisku pred infúziou lieku Yescarta dostupná jedna dávka tocilizumabu pre každého pacienta. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, zabezpečí, aby na pracovisku boli k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu,
- zabezpečí, aby zdravotnícki pracovníci (HCP) zapojení do liečby pacienta absolvovali vzdelávací program,
- zabezpečí, aby sa zdravotnícki pracovníci v rámci školenia počas kvalifikácie pracoviska dozvedeli o nutnosti kontaktovať držiteľa rozhodnutia o registrácii s cieľom získať odporúčania pre odber a testovanie vzoriek nádoru v prípade rozvoja sekundárnej malignity T-bunkového pôvodu.

Vzdelávací program – Pred uvedením lieku Yescarta na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formu vzdelávacích materiálov.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci v každom členskom štáte, v ktorom je liek Yescarta uvedený na trh, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať liek Yescarta, dostali usmerňovací dokument s cieľom:

- uľahčiť identifikáciu CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií,
- uľahčiť liečbu CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií,
- zabezpečiť primerané monitorovanie CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií,
- uľahčiť poskytnutie všetkých relevantných informácií pacientom,
- zabezpečiť, aby nežiaduce reakcie boli hlásené primeraným a vhodným spôsobom,
- pre každého pacienta zabezpečiť, aby bola pred liečbou pacienta na pracovisku dostupná aspoň 1 dávka tocilizumabu. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, je nutné zaistiť, aby boli na pracovisku k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS,
- informovať o riziku sekundárnej malignity T-bunkového pôvodu.

Vzdelávací program pre pacientov

Informovať pacientov a vysvetliť im

- riziká CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom Yescarta
- potrebu okamžite nahlásiť príznaky ošetrovateľovi lekárovi,
- potrebu zostať v blízkosti miesta, kde bol podaný liek Yescarta, aspoň 4 týždne po podaní infúzie lieku Yescarta,
- potrebu vždy nosiť pri sebe informačnú kartu pacienta.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Žiadateľ uskutoční štúdiu na základe registra a predloží jej výsledky s cieľom posúdiť bezpečnostný profil vrátane dlhodobej bezpečnosti u pacientov s malignitami B-pôvodu liečených axikabtagén ciloleucelom po uvedení na trh.	•Aktualizácia správ: Každoročné správy o bezpečnosti a 5-ročné predbežné správy •Záverečná správa o výsledkoch štúdie: jún 2043

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (KAZETA)

1. NÁZOV LIEKU

Yescarta 0,4 – 2×10^8 buniek infúzna disperzia
Axikabtagén ciloleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne T-bunky transdukované retrovírusovým vektorom kódujúcim anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimérický antigénový receptor (CAR) s cieľovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg.
Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), ľudský albumín, chlorid sodný. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Jeden infúzny vak.

Obsah: približne 68 ml bunkovej disperzie.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Neožarujte.

Jemne premiešavajte obsah vaku počas rozmrazovania.

NEpoužívajte leukodeplečný filter.

STOP. Pred infúziou potvrdte ID pacienta.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať zmrazené v plynnej fáze kvapalného dusíka pri $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1299/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta v spoločnosti Kite:
Ďalšie ID pacienta:
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:
SEC:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE INFÚZNY VAK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Yescarta 0,4 – 2×10^8 buniek infúzna disperzia
Axikabtagén ciloleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)
Na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta v spoločnosti Kite:
Ďalšie ID pacienta:
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

Jeden infúzny vak.
Obsah: približne 68 ml bunkovej disperzie.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.
Overte ID pacienta.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Yescarta 0,4 – 2×10^8 buniek infúzna disperzia Axikabtagén ciloleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Lekár vám dá Kartú pacienta. Kartú si pozorne prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Kartú pacienta vždy ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď ich navštívite, alebo ak pôjdete do nemocnice.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yescarta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta
3. Ako sa podáva liek Yescarta
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Yescarta
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yescarta a na čo sa používa

Yescarta je liek na génovú terapiu, používaný na liečbu dospelých s agresívnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL), primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) a folikulárnym lymfómom (FL) postihujúcich vaše lymfatické tkanivo (súčasť imunitného systému), ktoré ovplyvňujú typ bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty a iné orgány vo vašom tele. Vo vašom tkanive sa hromadí príliš veľa týchto abnormálnych bielych krviniek a to je príčina príznakov, ktoré môžete mať.

Liek je vyrobený špeciálne pre vás vo forme jednorazového podania vašich vlastných upravených bielych krviniek.

Ako Yescarta pôsobí

Z vašej krvi sa odoberú biele krvinky a geneticky sa upravujú, aby mohli byť zacielené na rakovinové bunky vo vašom tele. Keď sa Yescarta podá infúziou do vašej krvi, modifikované biele krvinky budú usmrcovať rakovinové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta

Liek Yescarta vám nesmie byť podaný:

- ak ste alergický na axikabtagén ciloleucel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak nemôžete dostať liečbu nazývanú lymfodeplečná chemoterapia, ktorá znižuje počet bielych krviniek v krvi (pozri tiež časť 3 „Ako sa podáva liek Yescarta“).

Upozornenia a opatrenia

Liek Yescarta je vyrobený z vašich vlastných bielych krviniek a musí byť podaný len vám (autológne použitie).

U pacientov liečených liekom Yescarta sa môžu vyvinúť nové druhy rakoviny. Boli hlásené prípady, keď sa po liečbe liekom Yescarta a podobnými liekmi u pacientov vyvinula rakovina s pôvodom v jednom druhu bielych krviniek nazývaných T-bunky. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek nový opuch žliaz (lymfatických uzlín) alebo zmeny na koži, napríklad nové vyrážky alebo hrčky, obráťte sa na svojho lekára.

Predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- máte problémy s nervovým systémom (ako sú záchvaty, mozgová príhoda alebo strata pamäti),
- máte problémy s obličkami,
- máte nízku hladinu krvných buniek (krvný obraz),
- ste v posledných 4 mesiacoch podstúpili transplantáciu kmeňových buniek,
- máte akékoľvek problémy s pľúcami, srdcom alebo krvným tlakom (nízky alebo vysoký),
- máte prejavy alebo príznaky reakcie štep proti hostiteľovi. To sa vyskytuje v prípade, že transplantované bunky napadnú vaše telo a vyvolajú príznaky, ako je vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krvavá stolica,
- zbadáte príznaky zhoršenia rakoviny. Ak máte lymfóm, príznaky môžu zahŕňať horúčku, pocit slabosti, nočné potenie, náhly úbytok hmotnosti,
- máte infekciu. Táto infekcia sa bude liečiť pred podaním infúzie lieku Yescarta,
- ste mali hepatitídu B, hepatitídu C alebo infekciu spôsobenú vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV).

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností (alebo si nie ste istý), predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár vám možno bude musieť počas liečby liekom Yescarta venovať osobitnú pozornosť.

Testy a kontroly

Pred podaním lieku Yescarta váš lekár:

- skontroluje vaše pľúca, srdce, obličky a krvný tlak,
- preskúma prejavy infekcie alebo zápalu; a rozhodne, či sa musíte liečiť pred podaním lieku Yescarta,
- skontroluje, či sa u vás rakovina nezhoršila,
- preskúma prejavy reakcie štep proti hostiteľovi, ktorá sa môže vyskytnúť po transplantácii. Vyskytuje sa to, keď transplantované bunky napadnú vaše telo, čo spôsobuje príznaky ako vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krvavá stolica.
- skontroluje hladinu kyseliny močovej a počet rakovinových buniek vo vašej krvi. Na základe toho sa posúdi, či sa u vás pravdepodobne vyvinie ochorenie nazývané *syndróm nádorového rozpadu*. Možno dostanete lieky na prevenciu tohto syndrómu,
- skontroluje infekciu spôsobenú vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo HIV,
- skontroluje, či ste za posledných 6 týždňov podstúpili očkovanie alebo či sa u vás plánuje očkovanie v nasledujúcich mesiacoch,
- skontroluje, či ste v minulosti dostali liek, ktorý sa viaže na bielkovinu nazývanú CD19.

V niektorých prípadoch možno nebude možné pokračovať v plánovanej liečbe liekom Yescarta. Ak sa infúzia lieku Yescarta oddiali o viac ako 2 týždne po podaní lymfodeplečnej chemoterapie, možno budete musieť dostať ďalšiu chemoterapiu (pozri tiež časť 3: Ako sa podáva Yescarta).

Po podaní lieku Yescarta

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo ihneď vyhľadajte pomoc na pohotovosti, ak sa vás týka niečo z nasledujúceho:

- zimnica, extrémna únava, slabosť, závraty, bolesť hlavy, kašeľ, dýchavičnosť alebo rýchly srdcový pulz, čo môžu byť príznaky stavu známeho ako *syndróm uvoľnenia cytokínov*. Po liečbe

liekom Yescarta si merajte teplotu dvakrát denne počas 3 až 4 týždňov. Ak máte vysokú teplotu, ihneď vyhľadajte lekára,

- kŕče, triaška, ťažkosti s rozprávaním alebo nezrozumiteľná reč, strata vedomia alebo znížená úroveň vedomia, zmätenosť a dezorientácia, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- horúčka (napr. telesná teplota nad 38 °C), ktorá môže byť príznakom infekcie,
- extrémna únava, slabosť a dýchavičnosť, čo môžu byť príznaky nedostatku červených krviniek,
- krvácanie alebo modriny, čo môžu byť príznaky nízkej hladiny buniek v krvi nazývaných krvné doštičky,
- Rozmazané videnie, strata zraku alebo dvojité videnie, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť alebo neobratnosť ruky alebo nohy, zmena spôsobu chôdze alebo problémy s rovnováhou, zmeny osobnosti, zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti. Vo všetkých prípadoch môže ísť o príznaky závažného a potenciálne smrteľného ochorenia mozgu známeho ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Tieto príznaky sa môžu začať niekoľko mesiacov po ukončení liečby a zvyčajne sa vyvíjajú pomaly a postupne v priebehu týždňov alebo mesiacov. Je dôležité, aby o týchto príznakoch vedeli aj vaši príbuzní alebo opatrovatelia, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si vy nevedomujete.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností (alebo si tým nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Váš lekár bude pravidelne sledovať váš krvný obraz, pretože počet krvných buniek a iných zložiek krvi sa môže znížiť.

Môžu vás požiadať, aby ste sa zaregistrovali v registri aspoň na 15 rokov, na lepšie pochopenie dlhodobých účinkov lieku Yescarta.

Nedarujte krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Deti a dospievajúci

Liek Yescarta sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože liek Yescarta sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Yescarta

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta, sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém ako sú kortikosteroidy, pretože tieto lieky môžu narušiť účinok lieku Yescarta.

Nesmiete dostať najmä určité vakcíny, ktoré sa nazývajú živé vakcíny:

- 6 týždňov predtým, ako vám bude podaná krátka chemoterapeutická kúra (nazýva sa lymfodeplečná chemoterapia) na prípravu vášho tela na bunky lieku Yescarta,
- počas liečby liekom Yescarta,
- po liečbe počas zotavovania imunitného systému.

Ak musíte podstúpiť akékoľvek očkovanie, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek. Účinky lieku Yescarta u tehotných alebo dojčiacich žien nie sú známe a môžu poškodiť vaše nenarodené alebo dojčené dieťa.

- Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná po liečbe liekom Yescarta, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Pred začatím liečby dostanete tehotenský test. Liek Yescarta sa môže podať len ak výsledky ukážu, že nie ste tehotná.

Ak ste dostali liek Yescarta, porozprávajte sa so svojím lekárom o tehotenstve.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia môžu po podaní lieku Yescarta pociťovať únavu, mať závraty alebo triašku. Preto nevedzte vozidlo a neobsluhujte ťažké stroje aspoň 8 týždňov po infúzii, alebo kým vám lekár neoznámí, že ste sa úplne zotavili.

Yescarta obsahuje sodík, dimetylsulfoxid (DMSO) a zvyškový gentamicín

Tento liek obsahuje 300 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom infúznom vaku. To sa rovná 15 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje DMSO a zvyškový gentamicín, ktoré môžu spôsobiť závažné alergické reakcie.

3. Ako sa podáva liek Yescarta

Liek Yescarta vám vždy podá zdravotnícky pracovník. Podáva sa kvapkaním (infúziou) do žily (intravenózne).

- Keďže liek Yescarta je vyrobený z vašich vlastných bielych krviniek, budú vám odobraté bunky na prípravu lieku. Váš lekár vám odoberie malé množstvo krvi s použitím katétra zavedeného do žily (tento postup sa nazýva leukaferéza). Určité množstvo vašich bielych krviniek sa z vašej krvi oddelí a zvyšok krvi sa vráti do vašej žily. Môže to trvať 3 až 6 hodín a možno bude potrebné tento postup zopakovať.
- Vaše biele krvinky sa odošlú na prípravu lieku Yescarta. Zvyčajne trvá asi 3 až 4 týždne, kým dostanete liek Yescarta, ale tento čas sa môže líšiť.

Iné lieky, ktoré dostanete pred liečbou liekom Yescarta

Počas 30 až 60 minút pred podaním lieku Yescarta možno dostanete ďalšie lieky, ktoré majú pomôcť predchádzať infúznym reakciám a horúčke. K týmto ďalším liekom môže patriť:

- paracetamol,
- antihistaminikum, ako napríklad difenhydramín.

Pred podaním lieku Yescarta dostanete ďalšie lieky, ako napríklad lymfodeplečnú chemoterapiu, ktoré umožnia, aby sa vaše modifikované biele krvinky v lieku Yescarta v tele rozmnožili, keď vám bude liek podaný.

Váš lekár alebo zdravotná sestra dôkladne skontrolujú, či je tento liek určený pre vás.

Ako sa liek Yescarta podáva

Liek Yescarta vám vždy podá lekár v kvalifikovanom liečebnom centre.

- Yescarta sa podáva ako jednorazová dávka,
- váš lekár alebo zdravotná sestra vám podajú jednu infúziu lieku Yescarta cez katéter vo vašej žile (intravenózna infúzia), trvajúcu približne 30 minút.
- Yescarta je geneticky upravená verzia vašich bielych krviniek. Zdravotnícky pracovník, ktorý vykonáva liečbu, preto prijme príslušné opatrenia (použije rukavice a ochranné okuliare), aby zabránil možnému prenosu infekčných chorôb, a pri čistení alebo likvidácii akéhokoľvek materiálu, ktorý bol v kontakte s liekom, bude dodržiavať miestne usmernenia pre nakladanie s odpadovým materiálom ľudského pôvodu.

Infúziu lieku Yescarta musíte dostať v špecializovanom zdravotníckom zariadení a prepustia vás až vtedy, keď váš lekár usúdi, že je pre vás bezpečné ísť domov.

Váš lekár môže urobiť krvné testy, aby skontroloval vedľajšie účinky.

Po podaní lieku Yescarta

- Musíte ostať v blízkosti nemocnice, ako ste sa dohodli so svojim lekárom, aspoň 4 týždne po podaní lieku Yescarta. Váš lekár vám odporučí, aby ste sa denne vrátili do nemocnice aspoň počas 7 dní a zvážili, či potrebujete byť hospitalizovaný počas prvých 7 dní po podaní infúzie, aby mohol skontrolovať, či je liečba účinná a aby vám mohol pomôcť, ak sa u vás vyskytnú nejaké vedľajšie účinky.

Ak zmeškáte termín u lekára

Zavolajte čo najskôr svojmu lekárovi alebo do zdravotníckeho zariadenia, aby ste si dohodli ďalší termín.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Liek Yescarta môže mať vedľajšie účinky na váš imunitný systém alebo nervový systém. Liek Yescarta môže tiež zvýšiť riziko, že dostanete infekciu. Tieto vedľajšie účinky môžu byť závažné alebo život ohrozujúce a môžu viesť k smrti.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás po podaní lieku Yescarta vyskytnú ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože môžete potrebovať naliehavú liečbu:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Horúčka, zimnica, nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť príznaky ako závraty alebo točenie hlavy, rýchly srdcový tep, nepravidelný srdcový tep (arytmia), nízka hladina kyslíka v krvi, ktorá môže viesť k dýchavičnosti alebo ťažkostiam s dýchaním. Môže ísť o prejavy závažného stavu nazývaného syndróm uvoľnenia cytokínov.
- Strata vedomia alebo znížená úroveň vedomia, zmätenosť alebo neorganizované myslenie, strata pamäti, ťažkosti s rozprávaním alebo neartikulovaná reč, ťažkosti s pochopením reči v dôsledku porúch vo funkcii mozgu (encefalopatia). Medzi ďalšie prejavy patria mimovoľné chvenie (tremor), náhla zmätenosť s nepokojom, dezorientácia, halucinácie alebo podráždenosť (delírium), nedostatok energie alebo sily, svalová slabosť, ťažkosti s pohybom (motorická dysfunkcia).
- Pocit tepla, horúčka, zimnica alebo trasenie, čo môžu byť prejavy infekcie (vrátane bakteriálnej alebo vírusovej). Infekcie môžu byť dôsledkom abnormálne nízkeho počtu bielych krviniek alebo nízkej hladiny protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ v krvi, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky, ktoré vyžadujú okamžitú zdravotnú starostlivosť, sú:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- Kŕče (záchvaty vrátane záchvatov, ktoré môžu trvať dlhšie a môžu byť život ohrozujúce).
- Náhle, neočakávané zastavenie srdca (zástava srdca) alebo zlyhanie srdca.
- Krvné zrazeniny: príznaky môžu zahŕňať bolesť v hrudníku alebo v hornej časti chrbta, ťažkosti s dýchaním, vykašľovanie krvi alebo kŕčovitú bolesť, opuch jednej nohy, teplú a stmavnutú kožu v okolí bolestivého miesta.
- Neschopnosť samostatne dýchať (respiračné zlyhanie).
- Zlyhanie obličiek, ktoré spôsobuje, že vaše telo zadržiava tekutinu.
- Hromadenie tekutín v pľúcach (pľúcny edém), ktoré môže viesť k ťažkostiam s dýchaním.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- Stav ťažkého systémového zápalu s príznakmi, ktoré môžu zahŕňať horúčku, vyrážku, zväčšenie pečene, sleziny a lymfatických uzlín.
- Nesprávne fungovanie najmenej 2 orgánov (napr. pečene, pľúc a obličiek), ktoré si vyžaduje lekársky zásah a/alebo postupy na obnovenie normálnej funkcie orgánov.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Pri lieku Yescarta boli hlásené nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Zníženie počtu červených krviniek (buniek, ktoré prenášajú kyslík): príznaky môžu zahŕňať extrémnu únavu so stratou energie.
- Nízky počet buniek, ktoré pomáhajú zrážať krv (trombocytopénia): príznaky môžu zahŕňať nadmerné alebo dlhotrvajúce krvácanie alebo tvorbu modrín.
- Nízka hladina sodíka alebo fosfátu zistená v krvných testoch.
- Vysoká hladina kyseliny močovej alebo cukru (glukózy) zistená v krvných testoch.
- Znížená chuť do jedla.
- Problémy so spánkom.
- Bolesť hlavy.
- Závrat.
- Rýchly srdcový pulz.
- Nepravidelný srdcový pulz (arytmia).
- Nízky tlak krvi.
- Vysoký tlak krvi.
- Kašeľ.
- Nevoľnosť, zápcha, hnačka, bolesť brucha, vracanie.
- Zvýšenie pečeňových enzýmov zistené v krvných testoch.
- Kožná vyrážka alebo kožné problémy.
- Bolesť svalov a kĺbov, bolesť chrbta.
- Hromadenie tekutín v tkanive (edém), ktoré môže viesť k opuchu, nárastu hmotnosti a zníženému výdaju moču.
- Extrémna únava.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- Plesňová infekcia.
- Zmena schopnosti krvi vytvárať zrazeniny (koagulopatia): príznaky môžu zahŕňať nadmerné alebo dlhotrvajúce krvácanie alebo tvorbu modrín.
- Precitlivosť: príznaky ako vyrážka, žihľavka, svrbenie, opuch a anafylaxia.
- Nízka hladina albumínu, draslíka alebo vápnika zistená v krvných testoch.
- Dehydratácia.
- Úbytok hmotnosti.
- Úzkosť.
- Poruchy nálady.
- Strata kontroly nad pohybmi tela.
- Slabosť alebo neschopnosť pohybu na jednej strane tela, čo sťažuje vykonávanie každodenných činností, ako je jedenie alebo obliekanie.
- Strata pohybu svalov tváre.
- Bolesť rúk alebo nôh.
- Svalový kŕč.
- Zmeny zraku, ktoré sťažujú videnie (poruchy zraku).
- Nízka hladina kyslíka v krvi.
- Tekutina okolo pľúc (pleurálny výpotok).
- Dýchavičnosť, ťažkosti pri dýchaní.
- Zápal nosa.
- Sucho v ústach, ťažkosti s prehĺtaním.
- Vysoká hladina bilirubínu zistená v krvných testoch.
- Reakcie súvisiace s infúziou: príznaky ako závrat alebo omdlievanie, sčervenanie, vyrážka, svrbenie, horúčka, dýchavičnosť alebo vracanie, bolesť brucha a hnačka.
- Bolesť.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- Ochrnutie všetkých štyroch končatín.

- Opuch miechy, ktorý môže spôsobiť čiastočné alebo úplné ochrnutie končatín a trupu.
- Ťažkosti s chápaním čísel.
- Slabosť v nohách alebo rukách.
- Rozpad svalového tkaniva, ktorý vedie k uvoľneniu svalových vlákien do krvi.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Nový druh rakoviny s pôvodom v jednom druhu bielych krviniek nazývaných T-bunky (sekundárna malignita T-bunkového pôvodu).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Nepokúšajte sa svoje príznaky liečiť sami inými liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Yescarta

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na infúznom vaku po EXP.

Uchovávajte zmrazené v plynnej fáze tekutého dusíka pri teplote $\leq -150^{\circ}\text{C}$ až do rozmrazenia pred použitím.

Opakovane nezmrazujte.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Yescarta obsahuje

- Liečivo je axikabtagén ciloleucel. Jeden infúzny vak špecifický pre konkrétneho pacienta obsahuje disperziu anti-CD19 CAR T-buniek v približne 68 ml na cieľovú dávku 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), chlorid sodný, ľudský albumín. Pozri časť 2 „Yescarta obsahuje sodík, dimetylsulfoxid (DMSO) a zvyškový gentamicín“.

Tento liek obsahuje geneticky upravené ľudské krvné bunky.

Ako vyzerá liek Yescarta a obsah balenia

Liek Yescarta je číra až nepriehľadná, biela až červená infúzna disperzia, dodávaná v infúznom vaku jednotlivo balenom v kovovej kazete. Jeden infúzny vak obsahuje približne 68 ml bunkovej disperzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Je dôležité, aby ste si pred podaním lieku Yescarta prečítali celý obsah tohto postupu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Liek Yescarta sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných obaloch.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Yescarta, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré boli potenciálne v kontakte s liekom Yescarta, sa musia dekontaminovať podľa miestnych usmernení pre zaobchádzanie s ľudským materiálom.

Príprava pred podávaním

- overte, či sa totožnosť pacienta (ID) zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kazete lieku Yescarta,
- infúzny vak s liekom Yescarta sa nesmie vybrať z kovovej kazety, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom,
- po overení totožnosti pacienta (ID) vyberte infúzny vak s liekom Yescarta z kovovej kazety,
- overte, či informácie pacienta uvedené na štítku kovovej kazety zodpovedajú informáciám uvedeným na štítku infúzneho vaku,
- pred rozmrazením skontrolujte infúzny vak, či nie je narušená celistvosť balenia. Ak je infúzny vak poškodený, dodržiavajte miestne usmernenia na zaobchádzanie s ľudským odpadovým materiálom (alebo ihneď kontaktujte podporu Kite).

Rozmrazovanie

- umiestnite infúzny vak do druhého vaku,
- rozmrazte liek Yescarta pri teplote približne 37 °C použitím vodného kúpeľa alebo metódy suchého rozmrazovania, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný ľad. Jemne premiešajte obsah infúzneho vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu infúzneho vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným premiešavaním. Liek Yescarta sa pred infúziou nesmie premývať, odstredovať a/alebo opakovane suspendovať v novom médiu. Rozmrazovanie trvá približne 3 až 5 minút;
- po rozmrazení je liek Yescarta stabilný pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) až 3 hodiny. Infúzia lieku Yescarta sa však musí začať do 30 minút po dokončení rozmrazovania.

Podávanie

- NEpoužívajte leukodeplečný filter.
- Liek musí podávať lekár (lekári) v kvalifikovanom zdravotníckom zariadení, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a je vyškolený na podávanie lieku Yescarta a liečbu pacientov liečených liekom Yescarta.
- Pred podaním infúzie a počas obdobia zotavovania musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na pacienta a núdzové vybavenie. Nemocnice majú mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, je nutné zaistiť, aby boli na pracovisku k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- Totožnosť pacienta musí zodpovedať identifikátorom pacienta na infúznom vaku.
- Liek Yescarta je určený iba na autológne použitie.
- Liek Yescarta sa musí podávať ako intravenózna infúzia pomocou intravenózných hadičiek neobsahujúcich latex, bez leukodeplečného filtra, do 30 minút pomocou gravitácie alebo peristaltickej pumpy.

- Počas podávania infúzie lieku Yescarta infúzny vak jemne premiešavajte, aby sa predišlo zhlukovaniu buniek. Infúzne sa musí podať celý obsah infúzneho vaku.
- Na naplnenie hadičiek pred infúziou, ako aj na ich prepláchnutie po infúzii sa musí použiť sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol sodíka na ml). Po infúznom podaní celého objemu lieku Yescarta sa musí infúzny vak prepláchnuť 10 až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) prostredníctvom spätného naplnenia, aby sa do tela pacienta dostalo infúziou čo najviac buniek.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu, ktoré môžu zahŕňať umytie kontaminovanej kože a odstránenie kontaminovaného odevu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Yescarta, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Yescarta (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.