BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yescarta 0,4 – 2 × 10^8 celler infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Yescarta (axikabtagenciloleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som innehåller T-celler som transducerats *ex vivo* med hjälp av en retroviral vektor som uttrycker en anti-CD19- chimär antigenreceptor (CAR), som består av ett murint anti-CD19-variabelt antikroppsfragment med enkel kedja (scFv) som är kopplat till CD28 co-stimulatorisk domän och CD3-zetasignaldomän.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse av Yescarta innehåller axikabtagenciloleucel i en tillverkningssatsberoende koncentration av autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-CD-19-chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en infusionspåse som innehåller en celldispersion för infusion av en måldos på 2 × 10^6 anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler per kg kroppsvikt (intervall: 1 × 10^6 till 2 × 10^6 celler/kg), med högst 2 × 10^8 anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler suspenderade i en kryokonserverande lösning.

Varje infusionspåse innehåller cirka 68 ml dispersion för infusion.

<u>Hjälpämnen med känd effekt</u>

Varje infusionspåse med Yescarta innehåller 300 mg natrium och 3,4 ml dimetylsulfoxid (DMSO). Yescarta kan innehålla rester av gentamicin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En klar till opak, vit till röd dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Yescarta är avsett för behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och höggradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.

Yescarta är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt (r/r) DLBCL och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

Yescarta är avsett för behandling av vuxna patienter med r/r follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Yescarta måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik av en läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med läkemedlet.

I händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) måste minst 1 dos av tocilizumab och akututrustning vara tillgänglig före infusionen av Yescarta inleds. Den kvalificerade behandlingskliniken måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finnas tillgängliga för att behandla CRS innan infusion inleds.

Dosering

Yescarta är avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Behandlingen består av en engångsdos för infusion som innehåller en infusionsvätska, dispersion av CAR-positiva viabla T-celler i en infusionspåse. Måldosen är 2×10^6 CAR-positiva viabla T-celler per kg kroppsvikt (inom intervallet 1×10^6–2×10^6 celler/kg), med högst 2×10^8 CAR-positiva viabla T-celler för patienter som väger 100 kg eller mer.

Tillgängligheten av Yescarta måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas (dvs. datum när produkten finns tillgänglig för leverans måste vara fastställt).

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

- En lymfocytreducerande kemoterapiregim, bestående av cyklofosfamid 500 mg/m^2 intravenöst och fludarabin 30 mg/m^2 intravenöst, måste administreras före infusion av Yescarta. De rekommenderade dagarna är den 5:e, 4:e och 3:e dagen före infusion av Yescarta.

Premedicinering

- Det rekommenderas att premedicinering med paracetamol 500–1 000 mg oralt och difenhydramin 12,5-25 mg intravenöst eller oralt, eller motsvarande läkemedel administreras ca 1 timme före infusion av Yescarta för att minska risken för en infusionsreaktion.
- Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Övervakning

- Patienter måste övervakas dagligen under de första 7 dagarna efter infusion, för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare kan överväga inläggning på sjukhus under de första 7 dagarna eller vid de första tecknen eller symtomen på cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och/eller neurologiska biverkningar.
- Efter de första 7 dagarna efter infusionen måste patienten övervakas enligt läkarens bedömning.
- Patienter måste stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusionen.

Särskilda populationer

Patienter med humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV)-infektion
Det finns begränsad klinisk erfarenhet av patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion.

Äldre
Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Yescarta för barn i åldern 18 år eller yngre har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Yescarta ska administreras via intravenös infusion.

Yescarta får inte bestrålas. Leukocytreducerande filter får inte användas.

Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på Yescarta-infusionspåsen och kassetten.

Administrering
- Ett leukocytreducerande filter får inte användas.
- Tocilizumab och akututrustning måste finnas tillgängliga före infusion och under övervakningsperioden. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finnas tillgängliga på plats för att behandla CRS innan infusion inleds.
- Yescarta är endast avsett för autolog användning. Det är nödvändigt att kontrollera att patientens identitet överensstämmer med patientinformationen på Yescarta-infusionspåsen.
- Då slangen har sköljts måste hela innehållet i Yescarta-infusionspåsen infunderas inom 30 minuter via antingen gravitation eller en peristaltisk pump.

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Yescarta, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot gentamicin (eventuella spårrester).

Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av cellbaserade läkemedel för avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska produktens namn, tillverkningssatsnummer samt namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Autolog användning

Yescarta är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Före infusion måste patientens identitet överensstämma med patientidentifieringsnumret på Yescarta-infusionspåsen och kassetten. Yescarta får inte administreras om informationen på den patientspecifika infusionspåsen och kassettetiketten inte överensstämmer med patientens identitet.

Allmänt

Varningar och försiktighet vad gäller den lymfocytreducerande kemoterapin måste tas i beaktande.

Skäl till att skjuta upp behandlingen

På grund av riskerna som förknippas med Yescarta-behandling, måste infusionen skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd:

- Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier.
- Aktiv okontrollerad infektion.
- Aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GvHD).

I vissa fall kan behandlingen skjutas upp efter administrering av den lymfocytreducerande kemoterapiregimen. Om infusionen skjuts upp i mer än 2 veckor efter det att patienten har fått den lymfocytreducerande kemoterapin, måste den lymfocytreducerande kemoterapiregimen administreras på nytt (se avsnitt 4.2).

Övervakning efter infusion

Patienterna måste övervakas dagligen under de första 7 dagarna efter infusionen för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska händelser och andra toxiciteter. Läkare kan överväga inläggning på sjukhus de första 7 dagarna eller vid första tecken eller symtom på CRS och/eller neurologiska biverkningar. Efter de första 7 dagarna efter infusion ska patienten övervakas efter läkarens bedömning.

Patienterna måste stanna i närheten av en kvalificerad behandlingsenhet i minst 4 veckor efter infusionen och omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på CRS eller neurologiska biverkningar uppstår. Vitalparametrar och organfunktioner måste övervakas beroende på reaktionens svårighetsgrad.

Överföring av ett smittämne

Även om Yescarta har testats avseende sterilitet och mykoplasma finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Yescarta måste därför övervaka patienterna avseende tecken och symtom på infektion efter behandling och vid behov behandla dem på lämpligt sätt.

Serologisk testning

Screening för HBV, hepatit-C virus (HCV) och hiv måste utföras före insamling av celler för framställning av Yescarta (se avsnitt 4.2).

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Yescarta får inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Samtidig sjukdom

Patienter med aktiv sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion är sannolikt mer känsliga för följderna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet.

Primärt lymfom i CNS

Det saknas erfarenhet av användning av Yescarta till patienter med primärt CNS-lymfom. Därför har risk/nyttaförhållandet för Yescarta inte fastställts i denna population.

Cytokinfrisättningssyndrom

Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med Yescarta, med en debuttid på 1 till 12 dagar i ZUMA-1 och ZUMA-7 och 1 till 11 dagar i ZUMA-5 efter infusionen (se avsnitt 4.8). För diagnos av CRS måste alternativa orsaker till systemisk inflammatorisk reaktion uteslutas, inklusive infektion.

Behandling av cytokinfrisättningssyndrom associerat med Yescarta
Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab, en interleukin-6 (IL-6)-receptorohämmare, per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Den kvalificerade behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste behandlingsenheten ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab för att kunna behandla CRS.

Behandlingen av patienter ska baseras på patientens kliniska bild och vara i enlighet med tillämpliga lokala institutionella och/eller nationella eller europeiska/internationella kliniska riktlinjer. Läkare ska använda kliniskt omdöme i enlighet med dessa standarder.

Yescarta får inte administreras till patienter med aktiva infektioner eller inflammatorisk sjukdom förrän dessa tillstånd har gått över.

CRS har förknippats med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njure, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. Patienter med medicinskt signifikant hjärtdysfunktion måste behandlas enligt gängse riktlinjer för intensivvård och åtgärder såsom ekokardiografi ska övervägas.

Utvärdering för hemofagocyterande lymfohistiocytos/makrofagaktiverande syndrom (HLH/MAS) ska övervägas hos patienter med svår eller icke-responsiv CRS. HLH/MAS ska behandlas enligt lokala institutionella och/eller nationella eller europeiska/internationella kliniska riktlinjer.

Yescarta fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av Yescarta-associerat CRS.

Neurologiska biverkningar

Svåra neurologiska biverkningar, även kända som immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med Yescarta. Mediantiden till debut var 6 dagar (intervall: 1 till 133 dagar) i ZUMA-1 och ZUMA-7 och 7 dagar (intervall: 1 till 177 dagar) i ZUMA-5 efter Yescarta-infusion (se avsnitt 4.8). Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med Yescarta.

Behandlingen av patienter ska baseras på patientens kliniska bild och i enlighet med tillämpliga lokala institutionella och/eller nationella eller europeiska/internationella kliniska riktlinjer. Läkare ska använda kliniskt omdöme i enlighet med dessa standarder.

Infektioner och febril neutropeni

Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med Yescarta (se avsnitt 4.8). Livshotande och fatala opportunistiska infektioner, inklusive spridda svampinfektioner, har rapporterats hos immunsuppressiva patienter.

Patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter Yescarta-infusion, och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer.

Febril neutropeni har observerats hos patienter efter Yescarta-infusion (se avsnitt 4.8) och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni ska infektion övervägas och behandlas med bredspektrumantibiotika, vätska och annan understödjande vård så som är medicinskt indikerat.

Viral reaktivering

Reaktivering av HBV, som i några fall ledde till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall, kan förekomma hos patienter som behandlats med läkemedel som riktas mot B-celler.

Reaktivering av John Cunningham-(JC)-virus, som leder till progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter som behandlats med Yescarta och som också fått tidigare behandling med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med dödlig utgång har rapporterats. Risken för PML ska övervägas hos immunsupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom och lämpliga diagnostiska undersökningar ska utföras.

Andra livshotande och fatala fall av viral reaktivering med HHV-6 har rapporterats.

Långvariga cytopenier

Patienter kan uppvisa cytopenier i flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och Yescarta-infusion och måste hanteras i enlighet med standardriktlinjer. Långvariga cytopenier av grad 3 eller högre var mycket vanligt förekommande efter Yescarta-infusion, och inkluderade trombocytopeni, neutropeni och anemi. Efter Yescarta-infusionen måste patientens blodvärden övervakas.

Hypogammaglobulinemi

B-cellsaplasi som leder till hypogammaglobulinemi kan förkomma hos patienter som får behandling med Yescarta. Hypogammaglobulinemi har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med Yescarta (se avsnitt 4.8). Hypogammaglobulinemi gör patienterna infektionsbenägna. Immunglobulinnivåer ska övervakas efter behandling med Yescarta, och hanteras enligt försiktighetsåtgärder för att förhindra infektion, antibiotikaprofylax och immunglobulinersättning vid återkommande infektioner och måste tas i enlighet med standardriktlinjer.

Överkänslighetsreaktioner

Allergiska reaktioner kan uppkomma i samband med infusionen av Yescarta. Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi kan bero på DMSO eller rester av gentamicin i Yescarta.

Sekundära maligniteter, inklusive av T-cells- och myeloiskt ursprung

Patienter som behandlas med Yescarta kan utveckla sekundära maligniteter. T-cellsmaligniteter har rapporterats efter behandling av hematologiska maligniteter med BCMA- eller CD19-styrd CAR-T-cellterapi, inklusive Yescarta. T-cellsmaligniteter, inklusive CAR-positiva maligniteter, har rapporterats inom veckor och upp till flera år efter administrering av CD19- eller BCMA-styrd CAR-T-cellterapi. Det har förekommit dödlig utgång. Om en sekundär malignitet av T-cellsursprung skulle uppstå ska företaget kontaktas för att få anvisningar om patientprover som ska samlas in för testning.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi, inklusive fall med dödligt utfall, har förekommit hos patienter som behandlats med Yescarta.

Patienterna ska kontrolleras under resten av livet avseende sekundära maligniteter.

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS, vilket kan vara allvarligt, har ibland observerats. För att minimera risken för TLS, ska patienter med förhöjd urinsyra eller hög tumörbörda få allopurinol eller en annan profylax före Yescarta-infusion. Tecken och symtom på TLS måste övervakas och hanteras enligt gängse riktlinjer.

CD19-negativ sjukdom

Det finns begränsad erfarenhet av Yescarta till patienter som exponerats för föregående CD19-riktad terapi. Yescarta rekommenderas inte om patienten har återfallit i CD19-negativ sjukdom efter föregående anti-CD19-terapi.

Det finns begränsad mängd data tillgänglig om CD19-negativa patienter som behandlats med Yescarta och det är möjligt att CD19-negativa patienter kan ha mindre nytta jämfört med CD19-positiva patienter. Patienter med CD19-negativ status genom immunhistokemi kan ändå uttrycka CD19 och har visats ha nytta av behandling med Yescarta. De potentiella riskerna och nyttan förknippade med behandling med Yescarta för CD19-negativa patienter bör övervägas.

Långtidsuppföljning

Patienterna planeras att skrivas in i ett register i syfte att få bättre kunskap om den långsiktiga säkerheten och effekten för Yescarta.

Hjälpämnen (natrium)

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium per infusionspåse, motsvarande 15 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Yescarta.

Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider kan påverka Yescartas aktivitet. Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas därför inte före infusion (se avsnitt 4.2).

Administrering av kortikosteroider enligt riktlinjerna för behandling vid toxicitet påverkar inte ökningen av CAR T-cellerna och deras överlevnad.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner under eller efter behandling med Yescarta har inte studerats. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Yescarta-behandling, och fram till immunologisk återhämtning efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod för män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor måste verifieras innan Yescarta-behandling sätts in.

Se förskrivningsinformationen för lymfocytreducerande kemoterapi för information om behovet av effektiva preventivmetoder för patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att kunna ge rekommendationer om hur länge preventivmedel ska användas efter behandling med Yescarta.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av Yescarta till gravida kvinnor. Inga djurstudier om reproduktion eller utvecklingstoxicitet har utförts med Yescarta för att bedöma om det kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om Yescarta kan överföras till fostret. Baserat på verkningsmekanismen kan de transducerade cellerna, om de passerar placenta, orsaka fostertoxicitet, inklusive B-cellslymfocytopeni. Därför rekommenderas Yescarta inte för kvinnor som är gravida, eller för fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor måste informeras om de potentiella riskerna för fostret. Graviditet efter Yescarta-infusion måste diskuteras med den behandlande läkaren.

Bedömning av immunglobulinnivåer och B-celler hos nyfödda barn till mödrar som behandlats med Yescarta måste övervägas.

Amning

Det är okänt om Yescarta utsöndras i bröstmjölk eller överförs till det ammade barnet. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ammande kvinnor måste underrättas om den potentiella risken för ammade barn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Yescarta med beaktande av fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska data om effekten av Yescarta på fertilitet finns tillgängliga. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yescarta har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av potentialen för neurologiska biverkningar, inklusive förändrat mentalt tillstånd eller krampanfall, måste patienter avstå från att köra eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner tills minst 8 veckor efter infusion eller tills neurologiska biverkningar har upphört.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsuppgifterna som beskrivs i detta avsnitt är från totalt 397 vuxna patienter som behandlats med Yescarta i tre pivotala kliniska multicenterstudier (ZUMA-1, ZUMA-5 och ZUMA-7) och efter godkännandet för försäljning. Biverkningarna är oönskade händelser från pivotala kliniska studier och händelser efter godkännandet för försäljning som enligt medicinsk bedömning tillskrivits axikabtagenciloleucel.

Recidiverat eller refraktärt DLBCL, PMBCL och DLBCL som uppstår från follikulärt lymfom efter två eller flera linjers systemiska behandlingar
Säkerhetsuppgifter från ZUMA1 avspeglar exponeringen för Yescarta i en fas 1/2-studie där 108 patienter fick CAR-positiva T-celler baserade på en rekommenderad dos som var viktbaserad. Uppgifter som beskrivs är från den 54-månader långa uppföljningsanalysen där den faktiska medianvaraktigheten för uppföljningen var 23,5 månader (intervall 0,3 till 68,2 månader).

De mest betydelsefulla och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (93 %), encefalopati (60 %) och infektioner (40 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 51 % av patienterna. De vanligaste (≥ 5 %) allvarliga biverkningarna inkluderade encefalopati (22 %), ospecificerade patogena infektioner (15 %), bakterieinfektion (6 %), virusinfektion (6 %), febril neutropeni (5 %) och feber (5 %).

De vanligaste (≥ 5 %) icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade encefalopati (31 %), ospecificerade patogena infektioner (19 %), CRS (11 %), bakterieinfektion (9 %), delirium (6 %), hypertoni (6 %), hypotoni (6 %), förhöjda transaminaser (6 %) och virusinfektion (6 %). De vanligaste grad 3 eller högre hematologiska biverkningarna omfattade lymfopeni (99 %), leukopeni (96 %), neutropeni (94 %), anemi (65 %) och trombocytopeni (56 %).

DLBCL och HGBL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till första linjens kemoimmunterapi.
Säkerhetsdata från ZUMA-7 avspeglar exponeringen för Yescarta i en fas 3-studie där 170 patienter fick CAR-positiva T-celler baserat på en rekommenderad dos som var viktbaserad. De beskrivna data är från en analys där den verkliga medianvaraktigheten för uppföljningen var 23,2 månader (intervall 1,5 till 41,3 månader).

De mest betydelsefulla och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (92 %), encefalopati (49 %), och infektioner (45 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 54 % av patienterna. De vanligaste (≥ 5 %) allvarliga biverkningarna inkluderade CRS (17 %), encefalopati (16 %), ospecificerade patogena infektioner (8 %), feber (6 %) och virusinfektion (5 %).

De vanligaste (≥ 5 %) icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade encefalopati (19 %), ospecificerade patogena infektioner (8 %), CRS (6 %), och bakterieinfektion (5 %). De vanligaste hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade lymfopeni (99 %), leukopeni (95 %), neutropeni (94 %), anemi (41 %) och trombocytopeni (26 %).

Follikulärt lymfom efter tre eller fler linjer av systemisk behandling
Säkerhetsuppgifterna från ZUMA-5 avspeglar exponeringen för Yescarta i en fas 2-studie där 119 patienter med recidiverat/refraktärt FL fick CAR-positiva T-celler baserat på en rekommenderad dos som var viktbaserad. Uppgifter som beskrivs är från den 24-månader långa uppföljningsanalysen där den verkliga medianvaraktigheten för uppföljningen var 25,9 månader (intervall 0,3 till 44,3 månader).

De mest betydelsefulla och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (77 %), infektioner (59 %) och encefalopati (47 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 45 % av patienterna. De vanligaste (≥ 5 %), allvarliga biverkningarna inkluderade encefalopati (16 %), ospecificerade patogena infektioner (12 %), CRS (12 %) och bakterieinfektion (5 %).

De vanligaste (≥ 5 %) icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade encefalopati (14 %), ospecificerade patogena infektioner (11 %), CRS (6 %) och bakterieinfektion (5 %). De vanligaste hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade lymfopeni (99 %), leukopeni (94 %), neutropeni (92 %), trombocytopeni (34 %) och anemi (33 %).

<u>Lista med biverkningar i tabellform</u>

Biverkningar som beskrivs i detta avsnitt identifierades hos patienter som exponerats för Yescarta i ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) och ZUMA-7 (n = 170) och från rapporter efter godkännande för försäljning. Dessa biverkningar presenteras enligt organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (≥ 1/ 10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000).. Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som identifierats med Yescarta

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer		
	Mycket vanliga	Infektioner – ej specificerad patogen Virusinfektion Bakterieinfektion
	Vanliga	Svampinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		
	Mindre vanliga	Sekundär malignitet av T-cellursprung
Blod- och lymfsystemet		
	Mycket vanliga	Febril neutropeni[#] Neutropeni[#] Lymfopeni[#] Leukopeni[#] Anemi[#] Trombocytopeni#
	Vanliga	Koagulopati[a]
Immunsystemet		
	Mycket vanliga	Cytokinfrisättningssyndrom Minskade immunoglobuliner[b]
	Vanliga	Överkänslighet
	Mindre vanliga	Hemofagocyterande lymfohistiocytos*
Metabolism och nutrition		
	Mycket vanliga	Hyponatremi[#] Hypofosfatemi[#] Hyperurikemi[#**] Hyperglycemi[#] Minskad aptit[o]
	Vanliga	Hypokalemi[#] Hypokalcemi[#] Hypoalbuminemi[#] Dehydrering[d] Viktminskning
Psykiska störningar		
	Mycket vanliga	Delirium[e] Sömnlöshet
	Vanliga	Ångest Affektiv störning[f]
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Encefalopati[g] Tremor[h] Huvudvärk[i] Yrsel[j]
	Vanliga	Ataxi[k] Kramper, inklusive status epilepticus Hemipares Ansiktsförlamning[l] Perifer neuropati[m] Myoklonus
	Mindre vanliga	Kvadriplegi Ryggmärgsödem Myelit Dyskalkyli
Ögon		
	Vanliga	Nedsatt syn[n]
Hjärtat		
	Mycket vanliga	Takykardi[o] Arytmi[p]
	Vanliga	Hjärtstillestånd Hjärtsvikt[q]

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodkärl		
	Mycket vanliga	Hypotoni[r] Hypertoni
	Vanliga	Trombos[s] Blödning[t]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
	Mycket vanliga	Hosta[u]
	Vanliga	Andningssvikt[v] Hypoxi[w] Pleurautgjutning Lungödem Dyspné[x] Näsinflammation[y]
Magtarmkanalen		
	Mycket vanliga	Kräkningar Diarré[z] Förstoppning Buksmärtor[aa] Illamående
	Vanliga	Dysfagi*** Muntorrhet[bb]
Lever och gallvägar		
	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser[cc]
	Vanliga	Hyperbilirubinemi[dd]
Hud och subkutan vävnad		
	Mycket vanliga	Hudutslag[ee]
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Mycket vanliga	Motordysfunktion[ff] Muskuloskeletal smärta[gg]
	Mindre vanliga	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		
	Vanliga	Nedsatt njurfunktion[hh]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Mycket vanliga	Feber[ii] Ödem[jj] Trötthet[kk] Frossa
	Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion Smärta
	Mindre vanliga	Multiorgansvikt

* Hemofagocytisk lymfohistiocytos har rapporterats vid CRS
** Hyperurikemi har identifierats i en poolad analys av 227 vuxna patienter som fått behandling med Yescarta i ZUMA-1 och ZUMA-5
*** Dysfagi har rapporterats i samband med neurologisk toxicitet och encefalopati
[#] Frekvensen baserad på laboratorieparameter av grad 3 eller högre
a. Koagulopati inkluderar koagulopati, minskat blodfibrinogen, förhöjt blodfibrinogen, disseminerad intravaskulär koagulation, hypofibrinogenemi, ökat INR-värde (International Normalised Ratio), minskad protrombinnivå, förlängd protrombintid
b. Minskade immunoglobuliner inkluderar minskat blodimmunoglobulin G, hypogammaglobulinemi
c. Minskad aptit inkluderar minskad aptit, hypofagi
d. Dehydrering inkluderar dehydrering, hypovolemi
e. Delirium inkluderar delirium, agitation, vanföreställning, desorientering, hallucination, rastlöshet
f. Affektiv störning inkluderar impulsivt beteende, förändrat stämningsläge, depression, panikattack
g. Encefalopati inkluderar encefalopati, agrafi, sänkt medvetandegrad, amnesi, afasi, afoni, apraxi, kognitiv sjukdom, förvirringstillstånd, sänkt medvetande, störd uppmärksamhet, dysartri, dysgrafi, dyskinesi, dyspraxi, hypersomni, immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), letargi, leukoencefalopati, förlorat medvetande, minnesfunktionsnedsättning, försämrad psykisk förmåga, förändrat psykiskt status, metabolisk encefalopati, neurotoxicitet, långsamt tal, somnolens, talstörning, stupor, toxisk encefalopati
h. Tremor inkluderar tremor, huvudskakning
i. Huvudvärk inkluderar huvudvärk, obehag i huvudet, spänningshuvudvärk
j. Yrsel inkluderar yrsel, postural yrsel, presynkope, synkope, vertigo
k. Ataxi inkluderar ataxi, balansstörning, gångavvikelse
l. Ansiktsförlamning inkluderar ansiktsförlamning, facialispares

m. Perifer neuropati inkluderar periferi neuropati, allodyni, halskoteradikulopati, hyperestesi, hypoestesi, lumbal radikulopati, parestesi, perifer sensorisk neuropati, peronealnervspares
n. Nedsatt syn inkluderar nedsatt syn, hemianopsi, dimsyn, nedsatt synskärpa
o. Takykardi inkluderar takykardi, posturalt ortostatiskt takykardisyndrom, sinustakykardi
p. Arytmi inkluderar arytmi, förmaksflimmer, förmaksfladder, atrioventrikulärt block, bradykardi, grenblock höger, förlängt QT på elektrokardiogram, extrasystolier, ökad hjärtfrekvens, oregelbunden hjärtfrekvens, sinusbradykardi, supraventrikulära extraslag, supraventrikulär takykardi, ventrikulär arytmi, ventrikulära extraslag, ventrikulär takykardi
q. Hjärtsvikt inkluderar hjärtsvikt, akut vänsterkammarsvikt, minskad ejektionsfraktion, stresskardiomyopati
r. Hypotoni inkluderar hypotoni, kapillärläckagesyndrom, diastolisk hypotoni, hypoperfusion, ortostatisk hypotoni
s. Trombos inkluderar trombos, axillär ventrombos, brakiocefalisk ventrombos, djup ventrombos, enhetsocklusion, emboli, halsventrombos, perifer emboli, perifer ischemi, pulmonell emboli, mjältventrombos, trombos i enhet
t. Blödning inkluderar allvarliga och potentiellt livshotande blödningar så som gastrointestinal blödning, lungblödning och intrakraniell blödning
u. Hosta inkluderar hosta, produktiv hosta, syndrom med övre luftvägshosta
v. Andningssvikt inkluderar andningssvikt, akut andningssvikt
w. Hypoxi inkluderar hypoxi, minskad syresättning
x. Dyspné inkluderar dyspné, andnöd, ansträngning
y. Nasal inflammation inkluderar rinit, allergisk, rinorré
z. Diarré inkluderar diarré, kolit, enterit
aa. Buksmärta inkluderar buksmärta, obehag i buk, lågt sittande buksmärta, högt sittande buksmärta, bukömhet, dyspepsi, obehag i epigastriet
bb. Muntorrhet inkluderar muntorrhet, torr läpp
cc. Förhöjda transaminaser inkluderar förhöjda transaminaser, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt leverenzym, hypertransaminasemi
dd. Hyperbilirubinemi inkluderar hyperbilirubinemi, förhöjt bilirubin i blod
ee. Hudutslag inkluderar hudutslag, hudutslag på appliceringsställe, dermatit, allergisk dermatit, bullös dermatit, erytem, pruritus, erytematöst hudutslag, hudutslag, makulärt hudutslag, papulomakulärt hudutslag, kliande hudutslag med varblåsor, urtikaria
ff. Nedsatt motorisk funktion inkluderar nedsatt motorisk funktion, ofrivilliga muskelsammandragningar, muskelstelhet, muskelspasmer, muskelspasticitet, muskelsträckning, muskelspänning, muskelryckningar, muskelsvaghet
gg. Muskuloskeletal smärta inkluderar muskuloskeletal smärta, artralgi, artrit, ryggsmärta, bensmärta, flanksmärta, ljumsksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, myalgi, nacksmärta, artros, smärta i extremitet
hh. Nedsatt njurfunktion inkluderar akut njurskada, förhöjt blodkreatinin, njursvikt
ii. Feber inkluderar hypertermi, pyrexi
jj. Ödem inkluderar ödem, ansiktsödem, generaliserat ödem, lokaliserat ödem, könsorganödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad
kk. Utmattning inkluderar utmattning, asteni, minskad aktivitet, sjukdomskänsla

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom
I ZUMA-1 och ZUMA-7 förekom CRS hos 92 % av patienterna. Åtta procent (8 %) av patienterna upplevde CRS av grad 3 eller högre (allvarliga, livshotande och fatala). Mediantiden till debuten var 3 dagar (intervall 1 till 12 dagar) och medianvaraktigheten var 7 dagar (intervall 2 till 58 dagar). Nittionio procent (99 %) av patienterna återhämtade sig från CRS. Inget fall av CRS rapporterades av patienterna som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi i ZUMA-7.

I ZUMA-5 förekom CRS hos 77 % av patienterna. Sex procent (6 %) av patienterna upplevde CRS av grad 3 eller högre (svåra, livshotande och fatala). Mediantiden till debut var 4 dagar (intervall 1 till 11 dagar) och medianvaraktigheten var 6 dagar (intervall 1 till 27 dagar). Nittionio procent (99 %) av patienterna återhämtade sig från CRS.

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) som kan vara förknippade med CRS inkluderade pyrexi (89 %), hypotoni (50 %), takykardi (47 %), frossa (30 %) och hypoxi (24 %). Allvarliga biverkningar som kan vara förknippade med CRS inkluderade pyrexi (12 %), hypotoni (5 %), hypoxi (3 %), arytmi (3 %), hjärtsvikt (2 %), utmattning (2 %), huvudvärk (2 %), takykardi (2 %), hjärtstillestånd (1 %), dyspné (1 %) och takypné (1 %). Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Neurologiska biverkningar
I ZUMA-1 och ZUMA-7 förekom neurologiska biverkningar hos 63 % av patienterna. Tjugofem procent (25 %) av patienterna upplevde biverkningar av grad 3 eller högre (allvarliga eller livshotande). Neurologiska toxiciteter förekom inom de första 7 dagarna efter infusion för 75 % av patienterna. Mediantiden till debut var 6 dagar (intervall 1 till 133 dagar). Medianvaraktigheten var 10 dagar med återhämtning som inträffade inom 3 veckor för 66 % av patienterna efter infusion.

I ZUMA-5 förekom neurologiska biverkningar hos 57 % av patienterna. Sexton procent (16 %) av patienterna upplevde biverkningar av grad 3 eller högre (svåra eller livshotande). Neurologiska toxiciteter förekom inom de första 7 dagarna efter infusion för 65 % av patienterna. Mediantiden till debut var 7 dagar (intervall 1 till 177 dagar). Medianvaraktigheten var 14 dagar med återhämtning som inträffade inom 3 veckor för 60 % av patienterna efter infusion.

De vanligaste (≥ 5 %) neurologiska biverkningarna inkluderade encefalopati (51 %), tremor (28 %) och delirium (14 %). Allvarliga neurologiska biverkningar som rapporterades hos patienter inkluderade encefalopati (18 %), tremor (2%), delirium (2 %), hemiparesi (1 %) och krampanfall (1 %). I ZUMA-7 rapporterades encefalopati och tremor hos 49 % respektive 25 % av de patienter som fick behandling med Yescarta jämfört med 8 % respektive 1 % av de som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi.

Andra neurologiska biverkningar har rapporterats mindre ofta i kliniska studier och inkluderade dysfagi (3 %), myelit (0,2 %) och tetraplegi (0,1 %).

Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Febril neutropeni och infektioner
Febril neutropeni observerades hos 10 % av patienterna efter Yescarta-infusion. Infektioner förekom hos 48 % av patienterna. Infektioner av grad 3 eller högre (allvarliga, livshotande eller dödliga) förekom hos 19 % av patienterna. Ospecificerade patogena, bakterie- och virusinfektioner av grad 3 eller högre förekom hos 12 %, 6 % respektive 5 % av patienterna. Det vanligaste stället för infektion av ospecifierad patogen var luftvägarna. I ZUMA-7 rapporterades febril neutropeni och virusinfektion hos 2 % respektive 16 % av de patienter som fick behandling med Yescarta, jämfört med 27 % respektive 5 % av de som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Långvariga cytopenier
Neutropeni (inklusive febril neutropeni) av grad 3 eller högre, anemi och trombocytopeni förekom hos 68 %, 31 % respektive 23 % av patienterna. Långvarig (som kvarstår vid dag 30 eller med debut dag 30 eller senare) neutropeni, trombocytopeni och anemi av grad 3 eller högre förekom hos 26 %, 12 % respektive 6 % av patienterna. I ZUMA-1 förekom vid tiden för 24-månaders uppföljningsanalysen neutropeni, trombocytopeni och anemi av grad 3 eller högre efter dag 93 hos 11 %, 7 % respektive 3 % av patienterna. I ZUMA-7 rapporterades neutropeni av grad 3 eller högre och trombocytopeni hos 94 % respektive 26 % av de patienter som fick behandling med Yescarta, jämfört med 51 % respektive 63 % av de som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Hypogammaglobulinemi
Hypogammaglobulinemi rapporterades hos 15 % av patienterna som behandlades med Yescarta. Kumulativt fick 36 (33 %) av 108 patienter i ZUMA-1 intravenös immunglobulinterapi vid tiden för 54-månadersanalysen, 28 (16 %) av 170 patienter i ZUMA-7 fick intravenös immunoglobulinterapi vid tiden för 23,2-månaders analysen och 33 (28 %) av 119 patienter i ZUMA-5 fick intravenös immunglobulinterapi vid tiden för analysen av 24-månadersuppföljningen. I ZUMA-7 rapporterades en minskad mängd immunoglobuliner hos 11 % av de patienter som fick behandling med Yescarta, jämfört med 1 % av de patienter som fick behandling med sedvanlig kemoimmunterapi. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

<u>Immunogenicitet</u>

Immunogeniciteten hos Yescarta har utvärderats med hjälp av en ELISA (enzymkopplad immunadsorberande analys) för påvisande av bindande antikroppar mot FMC63, ursprungsantikroppen för anti-CD19-CAR. Elva av 278 patienter (4 %) testades positiva via en ELISA-screening för anti-FMC63-antikroppar innan de behandlades med Yescarta i ZUMA-1 och ZUMA-7 och 1 patient (1 %) i ZUMA-7 som hade ett negativt testresultat före behandling hade ett

positivt resultat efter behandling i ELISA-screening. Resultaten av en bekräftande cellbaserad analys som utnyttjade en korrekt vikt och extracellulär uttryckt del av CAR (ScFV, koppling och länk) visade att alla patienter som behandlades med Yescarta som hade ett positivt resultat i ELISA-screening var antikroppsnegativa vid alla tidpunkter som testades. Det finns inga bevis för att kinetiken av Yescartas initiala expansion och persistens eller Yescartas säkerhet eller effektivitet ändrades hos dessa patienter. I ZUMA-5 testades 13 av 116 patienter (11 %) positiva för antikroppar i ELISA-analysen innan de behandlades med Yescarta och 2 patienter som hade negativa resultat före behandling hade positiva testresultat efter behandling. Resultaten av en bekräftande cellbaserad analys visade att alla patienter som behandlades med Yescarta som hade ett ELISA-positivt resultat var antikroppsnegativa före, under och efter behandling.

Särskild population

Det finns begränsad erfarenhet av Yescarta till patienter ≥ 75 år. Säkerhet och effekt var i allmänhet likartade mellan patienter ≥ 65 år och patienter < 65 år som behandlades med Yescarta. Utfallen var konsekventa mellan patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 och 1 samt mellan könen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Inga data finns tillgängliga från kliniska studier avseende överdosering av Yescarta

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, antineoplastisk cell- och genterapi, ATC-kod: L01XL03

Verkningsmekanism

Yescarta är en genmanipulerad, autolog immunterapiprodukt med T-celler som binder till cancerceller som uttrycker CD19 och till normala B-celler. Efter anti-CD19 CAR T-cellers koppling med CD19-uttryckande målceller, aktiverar de CD28- och CD3-zeta sam-stimulerande domänerna nedströms signalkaskader som leder till T-cellsaktivering, proliferation, förvärv av effektorfunktioner och sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till apoptos och nekros av CD19-uttryckande målceller.

Farmakodynamisk effekt

Efter infusion med Yescarta, utvärderades farmakodynamiska svar genom att mäta transitorisk ökning av cytokiner, kemokiner och andra molekyler i blodet under ett 4 veckors intervall. Nivåer av cytokiner och kemokiner, såsom IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF-α, IFN-γ och IL2Rα, analyserades. Den högsta ökningen observerades inom de första 14 dagarna efter infusionen, och nivåerna återgick i allmänhet till baslinjen inom 28 dagar.

Analyser, som utfördes för att identifiera associeringar mellan cytokinnivåer och förekomst av CRS eller neurologiska biverkningar, visade att högre nivåer efter infusion (toppvärde och AUC vid 1 månad) av flera immunmodulatoriska och inflammatoriska analyter förknippades med neurologiska biverkningar av grad 3 eller högre och CRS av grad 3 eller högre i ZUMA-1, ZUMA-7 och ZUMA-5.

På grund av att Yescarta har effekt även på icke-tumörceller förväntas en period med B-cellsaplasi efter behandlingen.

Av 73 patienter i ZUMA-1 med utvärderbara prover vid baslinjen hade 40 % detekterbara B-celler. B-cellsaplasin som observerades hos största delen av patienterna vid baslinjen tillskrevs tidigare behandlingar. Efter behandling med Yescarta minskade andelen patienter med detekterbara B-celler: 20 % hade detekterbara B-celler vid 3 månader och 22 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 6 månader. Initiering av B-cellsåterhämtning noterades första gången vid 9 månader då 56 % av patienterna hade detekterbara B-celler. Denna B-cellsåterhämtningstrend fortsatte med tiden, då 64 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 18 månader och 77 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 24 månader. Bland 141 patienter i ZUMA-7 med utvärderbara prover vid baslinjen hade 57 % detekterbara B-celler. Efter behandling med Yescarta minskade andelen patienter med detekterbara B-celler: 38 % hade detekterbara B-celler vid 3 månader och 41 % hade detekterbara B-celler vid 6 månader. Initieringen av återhämtningen av B-celler var uppenbar vid 9 månader då 58 % hade detekterbara B-celler. Denna B-cellsåterhämtningstrend fortsatte med tiden, då 64 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 18 månader och 84 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 24 månader. Bland 113 FL-patienter med utvärderbara prover vid baslinjen i ZUMA-5 hade 75 % av patienterna detekterbara B-celler. Efter behandling med Yescarta minskade andelen patienter med detekterbara B-celler: 40 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 3 månader. B-cellsåterhämtning observerades över tid där 61 % av patienterna hade detekterbara B-celler vid 24 månader. Patienterna behövde inte följas upp efter progression. Alltså svarade största delen av patienterna med utvärderbara prover på behandlingen.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverat eller refraktärt DLBCL, PMBCL och DLBCL som härrör från follikulärt lymfom efter två eller fler linjer av systemisk terapi (ZUMA-1)
Totalt 108 patienter behandlades med Yescarta i en fas 1/2 öppen, multicenter, enarmad studie med patienter med r/r aggressivt B-cells non-Hodgkins lymfom (NHL). Effekt baserades på 101 patienter i fas 2, inklusive histologiskt bekräftad DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) eller DLBCL som härrör från follikulärt lymfom, (N = 16), baserat på 2008 års WHO-klassificering. DLBCL i ZUMA-1 inkluderade patienter med DLBCL utan närmare specifikation (UNS), övriga DLBCL-subtyper, och HGBL, baserat på 2016 års WHO-klassificering. Fyrtiosju patienter var utvärderingsbara för MYC-, BCL-2- och BCL-6-status. Trettio befanns ha DLBCL med dubbelt uttryck (överuttryck av både MYC och BCL-2-protein); 5 befanns ha HGBL med MYC, BCL-2 eller BCL-6-genrearrangemang (dubbel och tredubbel träff); och 2 befanns ha HGBCL utan närmare specifikation. Sextiosex patienter var utvärderingsbara för cell av ursprungsklassificeringar (germinalcenter B-cellstyp [GCB] eller aktiverad B-cellstyp [ABC]). Av dessa hade 49 patienter GCB-typ och 17 patienter hade ABC-typ.

Kvalificerade patienter var ≥ 18 år med refraktär sjukdom definierad som progressiv sjukdom (PD) eller stabil sjukdom (SD) som bästa svar på sista linjens behandling, eller sjukdomsprogression inom 12 månader efter autolog stamcellstransplantation (ASCT). Patienter som var refraktära mot kemoterapi eller som recidiverade efter två eller fler linjer av systemisk terapi, var i allmänhet olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation. Patienter måste minst ha fått tidigare anti-CD20-antikroppsbehandling och en regim innehållande antracyklin. Patienter med CNS-lymfom, en anamnes av allogen stamcellstransplantation (SCT) eller tidigare anti-CD19 CAR eller annan genetiskt modifierad T-cellsbehandling uteslöts. Patienter med en anamnes av CNS-sjukdomar (t.ex. anfall eller cerebrovaskulär ischemi), ejektionsfraktion i hjärtat på mindre än 50 % eller syrgasmättnad på mindre än 92 % i rumsluft, eller autoimmun sjukdom som kräver systemisk immunsuppression var inte kvalificerade. Medianvaraktigheten för uppföljning var 63,1 månader (pågår fortfarande). En sammanfattning av patientdemografin finns i tabell 2.

Tabell 2: Sammanfattning av demografiska uppgifter för ZUMA-1 fas 2 (12-månadersanalys)

Kategori	Alla som fått leukoferes (ITT) Kohort 1 + 2 (N = 111)	Alla behandlade (mITT) Kohort 1 + 2 (N = 101)
Ålder (år)		
Median (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Manligt kön	69 %	67 %
Etnicitet		
Vit	85 %	86 %
Asiatisk	4 %	3 %
Svart	4 %	4 %
ECOG-status		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Medianantal av föregående terapier (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Patienter med refraktär sjukdom mot ≥ 2 tidigare behandlingslinjer	77 %	76 %
Patienter som recidiverat inom 1 år efter ASCT	20 %	21 %
Patienter med Internationellt prognostiskt index 3/4	46 %	46 %
Patienter med sjukdom i stadium III/IV	85 %	85 %

ASCT, autolog stamcellstransplantation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intention-to-treat; mITT, modifierad intention-to-treat.

Yescarta administrerades som en enskild infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg efter lymfocytreducerande kemoterapiregim med 500 mg/m^2 intravenös cyklofosfamid och 30 mg/m^2 intravenös fludarabin på Dag 5, 4 och 3 före Yescarta. Överbryggande kemoterapi mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi var inte tillåtet. Samtliga patienter togs in på sjukhus för observation under minst 7 dagar efter infusion med Yescarta.

Av 111 patienter som genomgick leukoferes, fick 101 Yescarta. Nio patienter behandlades inte, främst på grund av progressiv sjukdom eller allvarliga biverkningar efter inskrivningen och före cell-leverans. En av 111 patienter fick inte produkten på grund av fel i tillverkningen. Mediantiden från leukoferes till produktleverans var 17 dagar (intervall: 14 till 51 dagar), och mediantiden från leukoferes till infusion var 24 dagar (intervall: 16 till 73 dagar). Mediandosen var 2,0 x 10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg. ITT definierades som alla patienter som genomgick leukoferes, mITT definierades som alla patienter som fick Yescarta.

Det primära effektmåttet var objektiv responsfrekvens (ORR). Sekundära effektmått inkluderade duration för svar, total överlevnad (OS) och svårighetsgrad av biverkningar. ORR fördefinierades att testas hos de första 92 behandlade patienterna, och var betydligt högre än den fördefinierade frekvensen på 20 % (P < 0,0001).

I den primära analysen, baserad på mITT-populationen (minsta uppföljning på 6 månader), var ORR 72 % och frekvensen för komplett svar (CR) var 51 %, vilket fastställdes av en oberoende granskningskommitté. I analysen av 12-månadersuppföljningen (tabell 3), var ORR 72 % och CR var 51 %. Mediantiden till respons var 1,0 månader (intervall: 0,8 till 6,3 månader). DOR var längre hos patienter som uppnått CR, jämfört med patienter med partiellt svar (PR) som bästa respons. Av de 52 patienter som uppnått CR, hade 7 patienter SD och 9 hade PR på sin ursprungliga tumörbedömning och omvandlades till CR så sent som 6,5 månader. ORR-resultaten inom PMBCL och DLBCL som uppkommit från follikulärt lymfom var båda 88 %. CR-frekvenserna var 75 % respektive 56 %. Av de 111 patienterna i ITT-populationen var ORR 66 % och CR var 47 %. Övriga utfall stämde överens med de i mITT-populationen.

I analysen av 24-månadersuppföljningen, vilken var baserad på mITT-populationen (resultat från en oberoende granskningskommitté), var ORR- och CR-värdena 74 % respektive 54 %. Medianresponstiden var 1,0 månader (område: 0,8 till 12,2 månader). DOR var längre hos patienter som uppnådde CR, jämfört med patienter med PR som bästa svar (tabell 3). Av de 55 patienter som

uppnådde CR hade 7 patienter SD och 10 hade PR på sin första tumörbedömning och omvandlades till CR så sent som 12 månader efter Yescarta-infusion. Medianresponsdurationen och medianvärdet för OS hade inte uppnåtts (tabell 3). I en 36-månaders analys (mediantid för uppföljning i studie på 39,1 månader) var median-OS 25,8 månader med 47 patienter (47 %*) fortfarande vid liv. I en 48-månaders analys (mediantid för uppföljning i studie på 51,1 månader) var median-OS 25,8 månader med 43 patienter (44* %) fortfarande vid liv. I en 60-månadersanalys (mediantid för uppföljning i studie på 63,1 månader) var medianvärdet för total överlevnad 25,8 månader med 42 patienter (43 %*) fortfarande vid liv.*Kaplan-Meier-estimaten av 3-års, 4-års och 5-års total överlevnad var 47 %, 44 % respektive 43 %.

I fas 1-delen av ZUMA-1 behandlades 7 patienter. Fem patienter svarade, inklusive 4 med CR. Vid analysen av 12-månadersuppföljningen kvarstod 3 patienter i CR 24 månader efter infusionen med Yescarta. Vid analysen av 24-månadersuppföljningen kvarstod dessa 3 patienter i CR vid 30-35 månader efter Yescarta-infusionen.

Tabell 3: Sammanfattning av effektresultat för ZUMA-1 fas 2

Kategori	**Alla som fått leukoferes (ITT) Kohort 1 + 2 (N = 111)**		**Alla behandlade (mITT) Kohort 1 + 2 (N = 101)**	
	12-månadersanalys	**24-månadersanalys**	**12-månadersanalys**	**24-månadersanalys**
ORR (%) [95 % KI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62; 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR[a], median (intervall) i månader	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, median (intervall) i månader	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4, 29,5)
OS, median (månader) [95 % KI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8; NE)	NE 12,8, NE)
OS 6 månader (%) [95 % KI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
OS 9 månader (%) [95 % KI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
OS 12 månader (%) [95 % KI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
OS 24 månader (%) [95 % KI]	Ej tillämpligt	47,7 (38,2, 56,7)	Ej tillämpligt	50,5 (40,4, 59,7)

KI, konfidensintervall; CR, komplett svar; DOR, responsduration; ITT, intention-to-treat; mITT modifierad intention-to-treat; NE, ej uppskattningsbar (ej uppnått); ORR, objektiv responsfrekvens; OS, total överlevnad.
a. Responsduration bedömdes vid tiden för SCT för patienter som fått SCT medan de var i respons
Anm: 12-månadersanalysen hade en medianuppföljning på 15,1 månader. 24-månadersanalysen hade en medianuppföljning på 27,1 månader. Total överlevnad är relaterat till tiden från leukoferesdatum (ITT) eller Yescarta-infusion (mITT) till dödsfall, oavsett orsak.

SCHOLAR-1
En retrospektiv, poolad analys på patientnivå av utfall i refraktär, aggressiv NHL (N = 636) utfördes (Crump et al., 2017) för att bekräfta den förspecificerade kontrollresponsfrekvensen på 20 % och historisk kontext för tolkning av ZUMA-1-resultaten. Analysen inkluderade patienter som inte hade svarat (SD eller PD) på sin sista behandlingslinje, eller som hade recidiverat inom 12 månader efter ASCT. Respons och överlevnad efter behandling med tillgänglig standardbehandling utvärderades. ORR var 26 % [95 % KI (21; 31)] och CR-frekvensen var 7 % [95 % KI (3; 15)], med en median-OS på 6,3 månader.

DLBCL and HGBL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi (ZUMA-7)
Yescartas effekt och säkerhet hos vuxna patienter med r/r stor-B-cellslymfom (LBCL) demonstrerades i en fas 3, randomiserad, öppen, multicenterstudie (ZUMA-7). Inskrivna patienter var övervägande diagnostiserade med DLBCL- och HGBL-sjukdomsundertyper baserade på 2016 WHO-klassificeringen och alla patienter hade fått första linjens rituximab- och antracyklinbaserad kemoterapi. Totalt randomiserades 359 patienter i förhållandet 1:1 att få en enstaka infusion med Yescarta eller att få standardvård (definierad som 2 till 3 cykler sedvanlig kemoimmunterapi [R-ICE, R-DHAP eller R-DHAX, R-ESHAP eller R-GDP] följt av högdosterapi [HDT] och ASCT hos de med sjukdomssvar). Randomiseringen var stratifierad enligt svar på första linjens terapi (primär refraktär, jämfört med recidiv ≤ 6 månader med första linjens terapi jämfört med recidiv > 6 och ≤ 12 månader

med första linjens terapi) och andra linjens åldersjusterade internationella prognostiska index (IPI) (0 till 1 jämfört med 2 till 3) såsom bedömt vid tiden för screening. Studien uteslöt tidigare HSCT, detekterbara maligna celler i cerebrospinalvätska eller hjärnmetastaser, status 2 eller större av Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-bedömning av allmäntillstånd, och lymfom i centrala nervsystemet i anamnesen. Patienter med aktiva eller allvarliga infektioner uteslöts, men patienter med enkel urinvägsinfektion och okomplicerad bakteriell faryngit togs med om de svarade på aktiv behandling.

Efter lymfocytreducerande kemoterapi administrerades Yescarta som en enstaka intravenös infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T celler/kg (maximal dos: 2×10^8 celler). Den lymfocytreducerande regimen bestod av cyklofosfamid 500 mg/m^2 intravenöst och fludarabin 30 mg/m^2 intravenöst, vardera givna den femte, fjärde och tredje dagen före Yescarta. Icke-sjukdomsmodifierande överbryggande terapi begränsad till kortikosteroider kunde administreras mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi för patienter med hög sjukdomsbörda vid screening.

I den övergripande studiepopulationen var medianåldern 59 år (intervall 21 till 81 år); 66 % var män och 83 % var vita. Sjuttiofyra procent av patienterna hade primär refraktär LBCL och 26 % av patienterna hade recidiverat inom 12 månader efter första linjens terapi. Patienterna hade en andra linjens åldersjusterad IPI-poäng på 0–1 (55 %) eller 2–3 (45 %) och ett ECOG-allmäntillståndsstatus på 0 (54 %) eller 1 (46 %).

Patienterna i Yescarta- och standardvårdarmarna kategoriserades som DLBCL NOS/utan vidare klassificering möjlig (126 patienter respektive 120 patienter); DLBCL från follikulärt lymfom (19 patienter respektive 27 patienter); HGBL med *MYC*, *BCL2*, och/eller *BCL6* (dubbel- eller trippelträff) omarrangemang (31 patienter respektive 25 patienter) eller HGBL NOS, (1 patient i standardvårdarmen); de återstående patienterna kategoriserades som icke bekräftade, saknade eller övrigt.

Av de 180 patienterna som randomiserats att få Yescarta, undergick 178 leukaferes och 170 behandlades med Yescarta. Av de behandlade patienterna fick 60 (33 %) överbryggande kortikosteroidbehandling. Inga tillverkningsfel inträffade. Åtta patienter (4 %) behandlades inte efter leukaferes, primärt på grund av progressiv sjukdom, allvarliga biverkningar eller död. Mediantiden från leukaferes till produktfrisläppning var 13 dagar (intervall 10 till 24 dagar) och leukaferes till Yescarta-infusion var 26 dagar (intervall 16 till 52 dagar). Mediandosen var $2{,}0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T celler/kg. Alla 170 patienter som fick Yescarta övervakades vid en sjukvårdsinrättning under minst 7 dagar. Av de 179 patienterna som randomiserades till att få standardvård fick 64 patienter (36 %) HDT-ASCT.

Det primära effektmåttet var händelsefri överlevnad (event-free survival, EFS) såsom bestämt genom blindad centralgranskning. Viktiga sekundära effektmått var ORR och OS. Sammanfattningen av effektresultat i den övergripande populationen visas i tabell 4 och Kaplan-Meier-kurvorna för EFS och OS visas i figur 1 respektive figur 2. 24-månaders EFS var 40,5 % [95 % KI: 33,2, 47,7] i Yescarta-armen och 16,3 % [95 % KI: 11,1, 22,2] i standardvårdarmen. Vid tidpunkten den primära EFS-analysen var medianen för progressionsfri överlevnad (PFS) enligt central bedömning i Yescarta-armen 14,7 månader (95 % KI: 5,4, NE) jämfört med 3,7 månader (95 % KI: 2,9, 5,3) i standardvårdarmen (HR: 0,490 [95 % KI: 0,368, 0,652]). Median studievaraktighet var 24,9 månader vid tiden för den primära EFS-analysen och 47,2 månader för den primära OS-analysen. Den primära analysen av OS utfördes vid den i protokollet specificerade tidpunkten 5 år från rekryteringen av den första patienten. En statistiskt signifikant förbättring av OS till stöd för Yescarta visades (se tabell 4). De uppskattade OS-andelarna månad 48 var 54,6 % i Yescarta-armen och 46,0 % i standardvårdarmen. Femtiosju procent av patienterna fick immunologisk cellbehandling efter uteblivet svar eller återfall efter randomiseringen till standardvårdarmen.

Konsistent effekt till stöd för Yescarta observerades över lag över valda undergrupper, inklusive svar på första linjens terapi, andra linjens ålderjusterade IPI-poäng, ECOG-allmäntillståndsstatus, ålder, dubbelexpressor lymfomstatus och HGBL-sjukdomsundergrupp (se figur 3). Bland patienter med

HGBL per centrallaboratorium visade Yescarta en förbättring för EFS jämfört med standardvårdgruppen (HR: 0,285 [95 % KI: 0,137, 0,594]). ORR var 81 % (95 % KI: 62,5 %, 92,5 %) och CR frekvensen var 68 % (95 % KI: 48,6 %, 83,3 %) hos patienter som behandlades med Yescarta jämfört med 42 % (95 % KI: 23,4 %, 63,1 %) och 23 % (95 % KI: 9,0 %, 43,6 %) i standardvårdarmen. OS HR för Yescarta jämfört med standardvårdarmen var 0,735 [95 % KI: 0,338, 1,600] för patienterna med HGBL per centrallaboratorium.

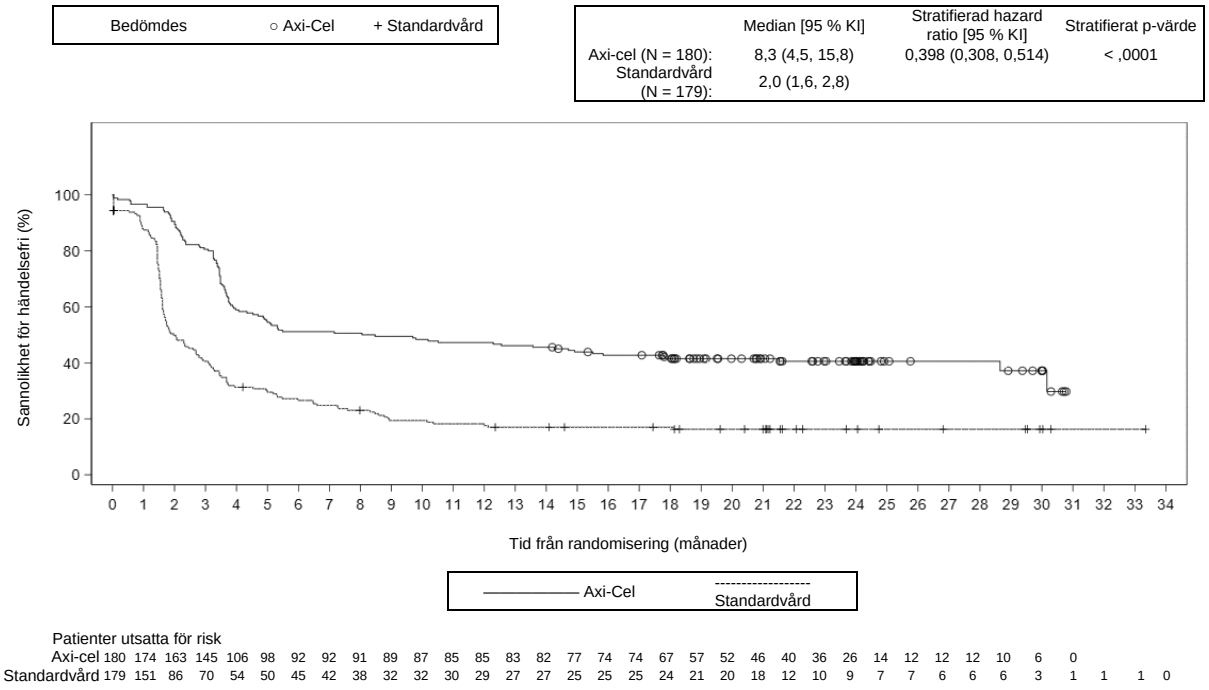
Tabell 4. Sammanfattning av effektresultat för ZUMA-7

	Yescarta N = 180	**Standardvård N = 179**
EFS[a]		
Antal händelser (%)	108 (60)	144 (80)
Median, månader [95 % KI][b]	8,3 [4,5, 15,8]	2,0 [1,6, 2,8]
Stratifierad hazard ratio [95 % KI]	0,398 [0,308, 0,514]	
Stratifierat log-rank p-värde[c]	<0,0001	
ORR (%) [95 % KI][a]	83 [77,1, 88,5]	50 [42,7, 57,8]
Oddskvot [95 % KI]	5,31 [3,08, 8,90]	
Stratifierat CMH test p-värde[c]	<0,0001	
Fullständig svarsfrekvens (%)	65 [57,6, 71,9]	32 [25,6, 39,8]
Partiell svarsfrekvens (%)	18 [13,0, 24,8]	18 [12,6, 24,3]
OS[d]		
Antal händelser (%)	82 (46)	95 (53)
Median-OS, månader [95 % KI][b]	NR (28,6, NE)	31,1 (17,1, NE)
Stratifierad hazard ratio [95 % KI]	0,726 (0,540, 0,977)	
Stratifierat log-rank p-värde[c, e]	0,0335	

KI, konfidensintervall; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EFS, händelselös överlevnad; NE, kan inte uppskattas; NR, inte uppnått; ORR, objektiv responsfrekvens; OS, total överlevnad.

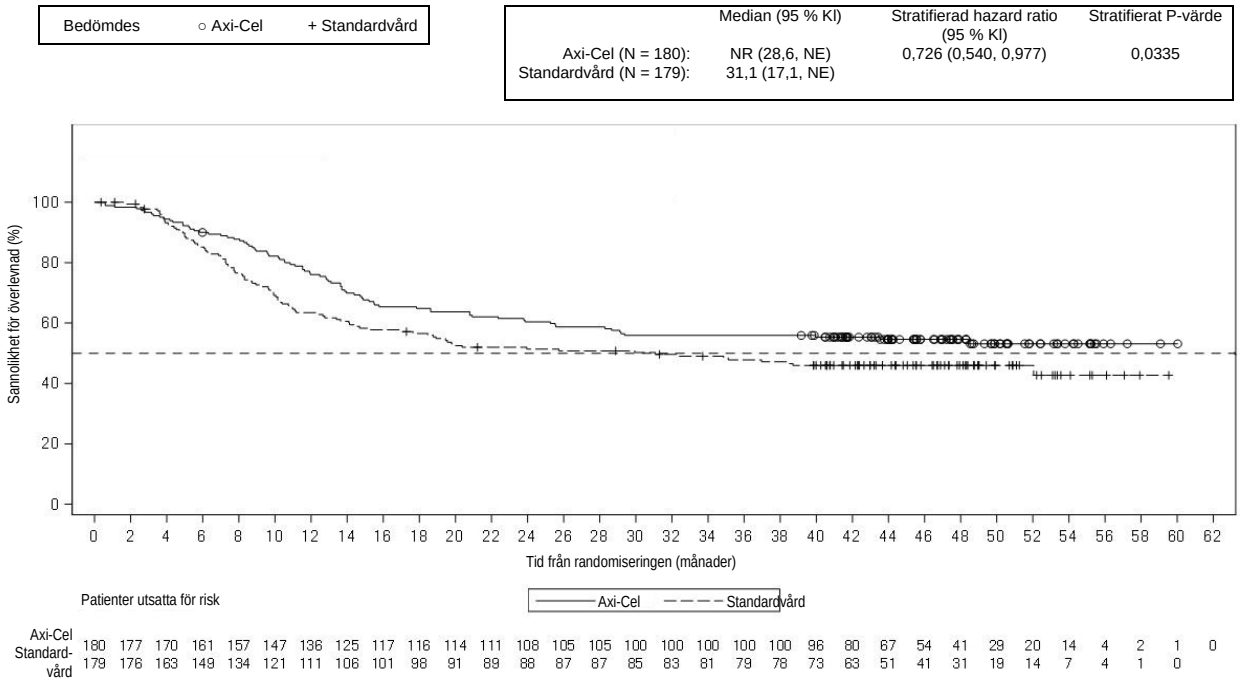
a. Per central bedömning, utförd vid tidpunkten för primär EFS-analys
b. Kaplan-Meier-metod
c. P-värdena är tvåsidiga. Stratifierat log-rank-test eller stratifierat CMH, justerat för svar på första linjens behandling (primär refraktär jämfört med återfall ≤ 6 månader med första linjens behandling jämfört med återfall > 6 och ≤ 12 månader med första linjens behandling) och andra linjens åldersjusterade IPI-index (International Prognostic Index) (0 till 1 jämfört med 2 till 3)
d. Per bedömning, utförd vid tidpunkten för primär analys av OS (fem år från rekryteringen av den första patienten)
e. p-värdet jämförs med 0,0482, den tvåsidiga effektivitetsgränsen (signifikansnivån) för den primära OS-analysen

Figur 1. Kaplan-Meier-plottning av händelsefri överlevnad i ZUMA-7



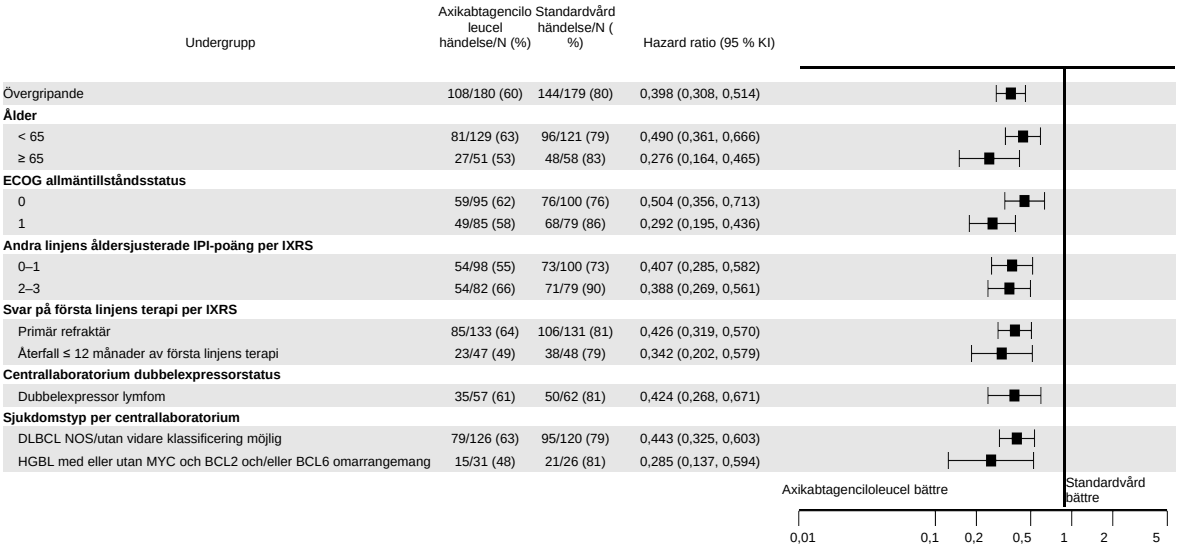
KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; SOCT, standardvård.

Figur 2. Kaplan-Meier-plottning av total överlevnad i ZUMA-7



KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; NE, kan inte uppskattas; SOCT, standardvård.
Obs! De patienter som inte svarade på standardvården kunde få efterföljande lymfombehandling, inklusive behandling med anti-CD19 CAR T-celler, vid sidan om kraven i protokollet.

Figur 3. Skogsdiagram av händelsefri överlevnad i utvalda undergrupper i ZUMA-7



KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; IxRS, interaktivt röst-/webbsvarssystem; SOCT, standardvård.
Obs! Vid tidpunkten för den primära EFS-analysen bekräftades sjukdomstyp per centrallaboratorium i 303 av 359 patienter, de återstående patienterna kategoriserades som icke-bekräftade, saknade eller övrigt.

OS-fördelen med Yescarta är konsekvent över kliniskt relevanta undergrupper.

Recidiverat eller refraktärt FL efter tre eller flera linjer systemisk terapi (ZUMA-5)
Effekt och säkerhet för Yescarta för vuxna patienter med FL utvärderades i en öppen, enkelarmad fas 2-multicenterstudie hos patienter med r/r FL baserat på 2016 WHO-klassificering.

Kvalificerade patienter var ≥ 18 år med refraktär sjukdom efter två eller flera tidigare behandlingslinjer. Tidigare behandling måste ha inkluderat en monoklonal anti-CD20-antikropp kombinerad med ett alkylerande medel (ett enda medel anti-CD20-antikropp räknades inte som behandlingslinje för lämplighet). Patienter med SD (utan recidiv) > 1 år från avslutning av senaste behandling ansågs inte kvalificerade. Patienter med CNS-lymfom, en anamnes av allogen SCT eller tidigare anti-CD19 CAR eller annan genetiskt modifierad T-cellsbehandling exkluderades. Patienter med en anamnes av CNS-sjukdomar (t.ex. krampanfall eller cerebrovaskulär ischemi), vänsterkammarejektionsfraktion på mindre än 50 % eller syrgasmättnad på mindre än 92 % i rumsluft eller autoimmun sjukdom som kräver systemisk immunsuppression var inte kvalificerade. Studien exkluderade patienter med aktiva eller allvarliga infektioner och patienter med FL av grad 3b. Uppföljningens faktiska duration var 25,9 månader (intervall 0,3 till 44,3 månader, pågår fortfarande). En sammanfattning av patientdemografin finns i tabell 5.

Vid tiden för den primära analysen var totalt 122 FL-patienter rekryterade (dvs. *fått leukoferes*), inklusive 75 patienter som hade fått tre eller flera tidigare behandlingslinjer. I perioden mellan den primära analysens brytdatum för data och 24-månadersuppföljningsanalysens brytdatum för data rekryterades inga ytterligare patienter med FL eller behandlades med Yescarta.

Tabell 5: Sammanfattning av demografin för ZUMA-5 FL-patienter (24-månadersanalys)

Kategori	**Alla som fått leukoferes (N = 122)**	**Alla som fått leukoferes med ≥ 3 behandlingslinjer (N = 75*)**
Ålder (år)		
Median (min, max)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Manligt kön	60 %	63 %
Etnicitet		
Vit	93 %	93 %
Asiatisk	2 %	4 %
Svart	2 %	1 %
ECOG-status		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Stor tumörvolym definierad enligt GELF-kriterier	52 %	57 %
Medianantal tidigare terapier (min, max)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Patienter med refraktär sjukdom till ≥ 2 tidigare behandlingslinjer	30 %	24 %
Patienter med sjukdom i stadium III/IV	86 %	86 %
Patienter med tidigare autolog stamcellstransplantation	25 %	29 %
Tidigare PI3K-hämmare	26 %	40 %
Tid till recidiv från första kombinationsbehandling med anti-CD20-kemoterapi < 24 månader	54 %	51 %

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

* Alla patienter med lokalt bekräftad diagnos, inklusive 60 patienter med centraliserat bekräftad diagnos. Antal patienter som fått leukoferes (n = 75) och som fått behandling (n = 73).

Yescarta administrerades som en enskild intravenös infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg efter lymfocytreducerande kemoterapiregim med 500 mg/m^2 intravenös cyklofosfamid och 30 mg/m^2 intravenös fludarabin på dag 5, 4 och 3 före Yescarta. Överbryggande kemoterapi mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi var inte tillåtet. Samtliga patienter togs in på sjukhus för observation under minst 7 dagar efter infusion med Yescarta. Administreringen och övervakningen av Yescarta är överensstämmande mellan ZUMA-5 och ZUMA-1.

Den primära analysen genomfördes då åtminstone 80 rekryterade FL-patienter i följd hade genomgått en uppföljning på minst 12 månader efter första responsbedömning. Det primära effektmåttet var ORR. Sekundära effektmått omfattade CR-frekvens, ORR och CR hos patienter som fick tre eller flera tidigare behandlingslinjer, DOR, OS och PFS och biverkningsincidens. Tre av de 122 FL-patienterna som rekryterades vid tiden för den primära analysen behandlades inte, i första hand på grund av olämplighet, upplevd CR före eller dödsfall före behandlingen. En 24-månadersuppföljningsanalys utfördes då åtminstone 80 FL-patienter hade en uppföljning på minst 24 månader efter infusion.

Från och med 24-månadersuppföljningsanalysen genomgick inga ytterligare patienter leukoferes och behandlades inte med Yescarta. Inga tillverkningsfel förekom. Mediantiden från leukoferes till frisläppande av produkten var 12 dagar (intervall 10 till 37 dagar), leukoferes till leverans av produkten var 17 dagar (intervall 13 till 72 dagar) och leukoferes till Yescarta-infusion var 27 dagar (intervall 19 till 330 dagar). Mediandosen var $2{,}0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg.

Vid tiden för brytdatum för primäranalysdata hade 122 FL-patienter rekryterats. Bland de 75 rekryterade FL-patienterna som fått tre eller flera tidigare behandlingslinjer var ORR 91 % och CR-frekvensen var 77 %.

24-månadersuppföljningsanalysen utfördes på de 122 rekryterade FL-patienterna och 119 av dessa patienter behandlades med Yescarta. Bland de 122 rekryterade FL-patienterna hade 75 tre eller flera tidigare behandlingslinjer, vilket resulterade i en ORR på 91 % och CR-frekvens på 77 %. Mediantiden till respons var 1 månad (intervall 0,8 till 3,1 månader), median-DOR var 38,6 månader och andelen av de som svarade på behandling som fortsatte att svara var 62 % vid 24 månader. Tjugonio av 75 FL-patienter som fått tre eller flera tidigare behandlingslinjer uppnådde inledningsvis en PR, 19 av dem uppnådde senare CR. Undergruppsanalysen inkluderade ORR hos patienter som var refraktära (88 %), FLIPI-poäng ≥ 3 (94 %), stor tumörbörda (91 %), sjukdomsprogression inom 24 månader efter första immunterapi (89 %) och tidigare behandling med PI3K-hämmare (90 %). Viktiga effektresultat för FL-patienter med tre eller flera tidigare behandlingslinjer sammanfattas i tabell 6.

Tabell 6. Sammanfattning av effektresultat för alla rekryterade ZUMA-5 FL-patienter med tre eller flera tidigare behandlingslinjer (24-månadersanalys)

Kategori	**Alla som fått leukoferes (ITT)** **N = 75***
ORR[a], (%) [95 % KI]	91 % (82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
DOR[b], median i månader [95 % KI] (intervall)	38,6 (24,7, NE) (0,0, 38,6)
Pågående respons (n)	42
Frekvens fortsatt remission[b] % [95 % KI] 12 månader 18 månader 24 månader	 79,5 (67,2, 87,6) 75,5 (62,5, 84,6) 67,6 (52,7, 78,7)

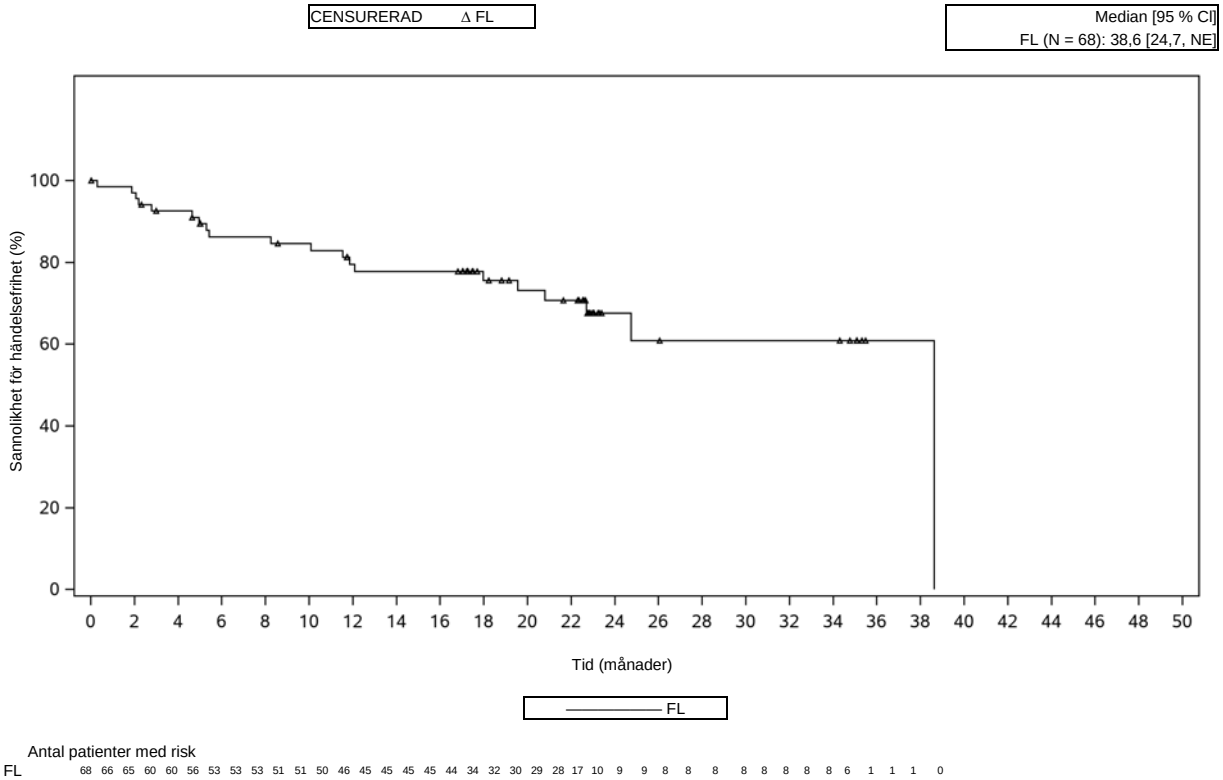
KI, konfidensintervall; CR, komplett svar; DOR, responsduration; ITT, intention to treat; NE, ej uppskattningsbar; ORR, objektiv responsfrekvens; PR, partiellt svar

a. Enligt International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014), såsom bedömt av den oberoende radiologiska granskningskommittén (Independent Radiology Review Committee)

b. Mätt från datumet för första objektiva respons till datumet för progression eller dödsfall

* Alla patienter med lokalt bekräftad diagnos, inklusive 60 patienter med centraliserat bekräftad diagnos. Antal patienter som fått leukoferes (n = 75) och som fått behandling (n = 73).

Figur 4 Kaplan Meier DOR i uppsättningen för alla som fått leukoferes, patienter med objektiv respons (FL-patienter med tre eller flera tidigare behandlingslinjer, 24-månadersanalys, oberoende granskningskommitté)



KI, konfidensintervall; NE, ej uppskattningsbar.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Yescarta för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av mogna B-cellsneoplasmer (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Yescarta består av humana autologa T-celler. De förväntade metaboliterna är typiska cellulära nedbrytningsprodukter som är ett resultat av normala cellulära elimineringsmekanismer. Sålunda förväntas att de infuserade CAR T-cellerna elimineras med tiden.

Cellkinetik

Efter infusion av Yescarta visade anti-CD19-CAR T-celler en initial snabb expansion följt av en nedgång till nära baslinjenivå inom 3 månader. Högsta nivåer av anti-CD19 CAR T-celler förekom inom de första 7 till 14 dagarna efter infusion med Yescarta. Ålder (intervall 21 till 80 år) och kön hade ingen signifikant verkan på AUC och maximala Yescarta-nivåer.

Bland patienter i ZUMA-1 var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet 38,3 celler/µl (intervall: 0,8 till 1513,7 celler/µl), som minskade till ett medianvärde på 2,1 celler/µl vid 1 månad (intervall: 0 till 167,4 celler/µl) och ett medianvärde på 0,4 celler/µl vid 3 månader (intervall 0 till 28,4 celler/µl) efter infusion med Yescarta. Bland patienter i ZUMA-7 var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet 25,84 celler/µl (intervall 0,04 till 1 173,25 celler/µl), som minskade mot baslinjen hos utvärderingsbara patienter inom 3 månader (0,35 celler/µl; intervall: 0,00 till 28,44 celler/µl) men var fortfarande detekterbara hos 12 av 30 utvärderingsbara patienter till 24 månader efter behandling

Bland patienter i ZUMA-5 med FL var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet 37,6 celler/µl (intervall: 0,5 till 1415,4 celler/µl). Medianvärdet för tiden till toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet var 8 dagar efter infusion (intervall: 8 till 371 dagar). Vid 3 månader minskade nivåerna för anti-CD19 CAR T-celler till nära baslinjenivåer till en median på 0,3 celler/µl (intervall: 0 till 15,8 celler/µl).

Bland patienter i ZUMA-1 var antalet anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt associerade med en objektiv respons (CR eller PR). Medianvärdet för anti-CD19 CAR T-cell toppnivå hos patienter som svarade på behandling (N = 71) var 216 % högre jämfört med motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (N = 25) (43,6 celler/µl *kontra* 20,2 celler/µl). Median AUC_{0-28} hos patienter med svar (N = 71) var 253 % av motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (N = 25) (562 dagar × celler/µl *kontra* 222 dagar × celler/µl).

Bland patienter i ZUMA-7 var antalet anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt associerade med en objektiv respons (CR eller PR). Medianvärdet för anti-CD19 CAR T-cell toppnivå hos patienter som svarade på behandling (n = 142) var cirka 275 % högre jämfört med motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (n = 20) (28,9 celler/µl *kontra* 10,5 celler/µl). Median $AUC_{0–28}$ hos patienter med svar (n = 142) var cirka 417 % högre jämfört med motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (n = 20) (292,9 dagar × celler/µl *kontra* 70,1 dagar × celler/µl).

Bland patienter med FL i ZUMA-5 var medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler hos patienter som svarade på behandling (n = 112) kontra patienter som inte svarade på behandling (n = 5) 38,0 celler/µl respektive 31,3 celler/µl. Medianvärdet för $AUC_{0–28}$ hos patienter som svarade på behandling kontra patienter som inte svarade på behandling var 454,8 celler/µl•dagar respektive 247,1 celler/µl•dagar.

Studier av Yescarta på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion utfördes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Yescarta innehåller genmanipulerade humana T-celler, därför finns inga representativa *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som på ett korrekt sätt kan belysa de toxikologiska egenskaperna för den humana produkten. Därför utfördes inte traditionella toxikologiska studier som används vid läkemedelsutveckling.

Inga karcinogenicitets- eller genotoxicitetsstudier har utförts för Yescarta.

Inga studier har utförts för att utvärdera effekterna av Yescarta på fertilitet, reproduktion och utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cryostor CS10 (innehåller DMSO)
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1 år.

Efter fullständig upptining är Yescarta stabilt i upp till 3 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C). Yescarta-infusionen måste dock påbörjas inom 30 minuter efter upptining och den totala infusionstiden ska inte överstiga 30 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Yescarta måste förvaras i gasfasen av flytande kväve (≤ -150 °C) och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling, för att tillse att det finns viabla, levande, autologa celler som kan administreras till patienten.

Yescarta kan förvaras en gång vid -80 °C (± 10 °C) i upp till 90 dagar. Efter förvaring vid -80 °C (± 10 °C) måste produkten användas inom 90 dagar eller det märkta utgångsdatumet, beroende på vilket som inträffar först. Efter dessa datum får produkten inte användas och måste kasseras.

Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kryoförvaringspåse av etenvinylacetat med förseglad tillsatsslang och två tillgängliga portar, innehållande cirka 68 ml celldispersion.

En kryoförvaringspåse är individuellt förpackad i en transportkassett.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.

<u>Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet</u>

Yescarta måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Yeascarta måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.

<u>Förberedelse före administrering</u>

- Säkerställ att patientens identitet (ID) överensstämmer med patient-ID på Yescarta-kassetten.
- Yescarta-infusionspåsen får inte tas ut ur metallkassetten om informationen på den patient-specifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patient-ID har bekräftats, ta ut Yescarta-infusionspåsen ur metallkassetten.
- Kontrollera att patientinformationen på metallkassettetiketten överensstämmer med den på infusionspåsens etikett.
- Inspektera infusionspåsen för eventuella skador eller sprickor före upptining. Om infusionspåsen är skadad ska lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung följas (eller kontakta omedelbart Kite).

Upptining

- Placera infusionspåsen inuti en andra påse.
- Tina Yescarta vid ca 37 °C genom att använda vattenbad eller en torr upptiningsmetod tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i infusionspåsen för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar finns kvar, fortsätt att försiktigt blanda innehållet i infusionspåsen. Små klumpar av cellulärt material bör lösas upp genom försiktig manuell blandning. Yescarta får inte tvättas, centrifugeras och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion. Upptining bör ta ca 3-5 minuter.
- Efter upptining är Yescarta stabilt i rumstemperatur (20 °C-25 °C) i upp till 3 timmar. Yescarta-infusionen måste dock påbörjas inom 30 minuter efter att upptiningen avslutats.

Administrering

- Använd INTE leukoreducerande filter.
- Tocilizumab och akututrustning måste finnas tillgängliga före infusion och under övervakningsperioden. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en bristsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över bristsituationer, måste lämpliga alternativa åtgärder för behandling av CRS i stället för tocilizumab finnas före infusion.
- Yescarta är endast för autolog användning.
- Patientens identitet måste överensstämma med patientuppgifterna på Yescarta-infusionspåsen.
- Centralvenös access rekommenderas för administrering av Yescarta.
- Slangen måste sköljas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) för injektion före infusion.
- Hela innehållet i Yescarta-infusionspåsen måste infunderas inom 30 minuter via antingen gravitation eller en peristaltisk pump.
- Skaka infusionspåsen försiktigt under Yescarta-infusionen för att förhindra att cellerna klumpar ihop sig.
- Efter att hela innehållet i infusionspåsen har infunderats måste infusionspåsen och slangen sköljas med samma infusionshastighet med 10 till 30 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion genom ”back priming”, för att säkerställa att all Yescarta tillförs.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Yescarta måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Yescarta (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1299/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 24 juli 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornien
CA 90245
USA

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning, samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Viktiga delar:

Tillgång till tocilizumab och kvalificering av kliniken

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att sjukhus och deras associerade kliniker som dispenserar Yescarta är specialkvalificerade i enlighet med det överenskomna kontrolldistributionsprogrammet genom att:

- säkerställa att det finns omedelbar tillgång till minst 1 dos av tocilizumab på plats för varje patient innan infusion av Yescarta. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste innehavaren av godkännande för försäljning verifiera att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.
- säkerställa att den sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av en patient har slutfört utbildningsprogrammet.
- säkerställa att hälsovårdspersonalen som en del av kvalificeringsutbildningen av kliniken informeras om behovet att kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning för att få rekommendationer för insamling och testning av tumörprover efter att en sekundär malignitet av T-cellsursprung har utvecklats.

Utbildningsprogram – Innan Yescarta lanseras i vart och ett av medlemsländerna måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utbildningsmaterialets innehåll och format.

Utbildningsprogram för hälso- och sjukvårdspersonal

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal i varje medlemsland där Yescarta marknadsförs, som förväntas förskriva, dispensera och administrera Yescarta, ska förses med ett vägledningsdokument för att:
- underlätta identifiering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- hantera CRS och allvarliga neurologiska biverkningar i enlighet med tillämpliga lokala institutionella och/eller nationella eller europeiska/internationella kliniska riktlinjer
- säkerställa adekvat monitorering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- underlätta tillhandahållande av all relevant information till patienter
- säkerställa att biverkningar rapporteras på ett adekvat och lämpligt sätt
- säkerställa innan en patient behandlas att minst 1 dos tocilizumab för varje patient är tillgänglig på kliniken; om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, säkerställa att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS
- informera om risken för sekundär malignitet av T-cellsursprung.

Patientutbildningsprogram

Informera och förklara för patienter
- riskerna för CRS och allvarliga neurologiska biverkningar i samband med behandling med Yescarta
- behovet av att omedelbart rapportera symtomen till deras behandlande läkare
- behovet av att vara kvar i omedelbar närhet till platsen där de fått Yescarta i minst 4 veckor efter Yescarta-infusion

- alltid ha patientkortet för nödsituationer med sig

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): I syfte att bedöma säkerhetsprofilen inklusive långsiktig säkerhet för patienter med B-lymfocytmaligniteter behandlade med axikabtagenciloleucel efter marknadsföring, ska den sökande utföra och lämna in en studie baserad på ett register.	• Uppdateringsrapporter: Årliga säkerhetsrapporter • Slutlig rapport av studieresultat: juni 2039

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERBEHÅLLARE (KASSETT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yescarta 0,4–2 $\times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion
axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa T-celler som transducerats med retroviral vektor som kodar för en anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimär antigenreceptor (CAR) med en måldos på 2 x 10^6 anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler/kg.
Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Cryostor CS10 (innehåller DMSO), humant albumin, natriumklorid. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion
En infusionspåse.
Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej bestrålas.
Blanda försiktigt innehållet i påsen under upptiningen.
Använd INTE leukocytreducerande filter.
STOPP. Bekräfta patientens ID-nummer före infusion.
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara fryst i gasfas av flytande kväve ≤ -150 °C, eller enligt anvisningarna på bipacksedeln.
Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1299/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:
SEC:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yescarta 0,4–2 × 10^8 celler infusionsvätska, dispersion
axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)
För intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ENHET

En infusionspåse.
Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.
Verifiera patientens ID-nummer.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Yescarta 0,4–2 × 10^8 celler infusionsvätska, dispersion
axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientinformationskort. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Visa alltid patientinformationskortet för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du söker dig till sjukhus.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Yescarta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Yescarta
3. Hur Yescarta ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yescarta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Yescarta är och vad det används för

Yescarta är ett genterapeutiskt läkemedel för behandling av vuxna med aggressivt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfom (FL) som påverkar din lymfvävnad (del av immunförsvaret), vilket i sin tur påverkar en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter, samt andra organ i kroppen. Alltför många av dessa onormala vita blodkroppar ansamlas i dina vävnader och orsakar de symtom som du eventuellt har.

Läkemedlet är särskilt framställt för dig som en engångsbehandling med dina egna modifierade vita blodkroppar.

Hur Yescarta fungerar

De vita blodkropparna tas från ditt blod och modifieras genetiskt så att de kan riktas mot cancercellerna i din kropp. När du får Yescarta via infusion i blodet kommer de modifierade vita blodkropparna att döda cancercellerna.

2. Vad du behöver veta innan du får Yescarta

Du ska inte få Yescarta:
- om du är allergisk mot axikabtagenciloleucel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du inte kan få behandling med så kallad lymfocytreducerande kemoterapi som minskar antalet vita blodkroppar i blodet (se också avsnitt 3, ”Hur Yescarta ges”).

Varningar och försiktighetsåtgärder
Yescarta tillverkas av dina egna vita blodkroppar och får endast ges till dig (autolog användning).

Patienter som behandlas med Yescarta kan utveckla nya typer av cancer. Det har förekommit rapporter om att patienter utvecklat cancer, med början i blodkroppar, efter behandling med Yescarta och liknande läkemedel. Tala med läkaren om du upplever någon ny svullnad i körtlar (lymfkörtlar) eller förändringar i huden, t.ex. nya utslag eller knölar.

Innan du behandlas med Yescarta ska du tala om för läkaren om du:
- har problem med nervsystemet (t.ex. krampanfall, stroke eller minnesförlust).
- har njurproblem.
- har lågt antal blodkroppar (blodkroppsräkning).
- har genomgått en stamcellstransplantation under de senaste 4 månaderna.
- har några problem med lungor, hjärta eller blodtryck (lågt eller förhöjt).
- har tecken eller symtom på transplantat-mot-värdsjukdom. Detta händer när transplanterade celler angriper din kropp, vilket orsakar symtom som utslag, illamående, kräkning, diarré och blodig avföring.
- noterar att symtomen på din cancer förvärras. Om du har lymfom kan detta inkludera feber, svaghetskänsla, nattsvettningar, plötslig viktnedgång.
- har en infektion. Infektionen kommer att behandlas innan du får Yescarta-infusionen.
- har haft en infektion med hepatit B, hepatit C eller humant immunbristvirus (hiv).

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), tala med din läkare innan du behandlas med Yescarta. Läkaren kan behöva ge dig särskild vård under din behandling med Yescarta.

Tester och kontroller
Innan du ges Yescarta kommer din läkare att:
- kontrollera lungor, hjärta, njurar och blodtryck.
- leta efter tecken på infektion eller inflammation och besluta om du behöver behandlas innan du ges Yescarta.
- kontrollera din cancer för att se om den förvärrats.
- leta efter tecken på transplantat-mot-värdsjukdom vilket kan uppstå efter en transplantation. Detta sker när transplanterade celler attackerar din kropp och orsakar symtom såsom utslag, illamående, kräkningar, diarré och blod i avföringen.
- kontrollera ditt blod avseende urinsyra och hur många cancerceller det finns i ditt blod. Detta visar om det är sannolikt att du kommer att utveckla ett tillstånd som kallas *tumörlyssyndrom*. Du kan få läkemedel som bidrar till att förhindra detta tillstånd.
- kontrollera om du har hepatit B-, hepatit C- eller hiv-infektion.
- kontrollera om du fått en vaccination under de föregående 6 veckorna eller om det är planerat att du ska få en under de kommande månaderna.
- kontrollera om du tidigare fått en behandling som fäster vid proteinet som kallas CD19.

I vissa fall kanske det inte går att genomföra den planerade behandlingen med Yescarta. Om Yescarta-infusionen skjuts upp i mer än två veckor efter att du har fått den lymfocytreducerande kemoterapin, måste du kanske få ytterligare kemoterapi (se också avsnitt 3, Hur Yescarta ges).

Efter det att du har behandlats med Yescarta
Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska eller kontakta omedelbart akutvård om du har något av följande:
- Frossa, extrem trötthet, svaghet, yrsel, huvudvärk, hosta, andfåddhet eller hjärtklappning, som kan vara symtom på ett tillstånd som är känt som *cytokinfrisättningssyndrom*. Mät din temperatur två gånger om dagen i 3 till 4 veckor efter behandling med Yescarta. Om din temperatur är förhöjd ska du genast uppsöka din läkare.
- Krampanfall, skakningar eller svårigheter att tala eller otydligt tal, medvetslöshet eller minskad medvetandenivå, förvirring och desorientering, försämrad balans eller koordination
- Feber (t.ex. temperatur över 38 °C), som kan vara ett symtom på en infektion.

- Extrem trötthet, svaghet och andfåddhet, som kan vara symtom på brist på röda blodkroppar.
- Blödning eller att du lättare får blåmärken, vilket kan vara symtom på låga nivåer av blodkroppar som kallas blodplättar.
- Dimsyn, synförlust eller dubbelseende, talsvårigheter, svaghet eller klumpighet i en arm eller ett ben, förändring av hur du går eller problem med balansen, personlighetsförändringar, förändringar i tankeförmåga, minne och förmåga att orientera dig som leder till förvirring. Alla dessa symtom kan tyda på en allvarlig och potentiellt livshotande hjärnsjukdom som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa symtom kan uppstå flera månader efter att behandlingen har avslutats och utvecklas vanligtvis långsamt och gradvis under veckor eller månader. Det är viktigt att dina släktingar eller vårdare också känner till dessa symtom, eftersom de kan lägga märke till symtom som du själv inte är medveten om.

Om något av det ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, ska du tala med läkare eller sjuksköterska.

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera ditt blodkroppsantal eftersom antalet blodkroppar och andra blodkomponenter kan minska.

Du kan bli tillfrågad om du vill skriva in dig i ett register under minst 15 år för att få ökad kunskap om Yescartas långsiktiga effekter.

Du ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Barn och ungdomar
Yescarta får inte användas av barn och ungdomar under 18 år eftersom Yescarta inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Yescarta
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Innan du får Yescarta ska du berätta för din läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel som försvagar immunsystemet, såsom kortison, eftersom dessa läkemedel kan störa effekten av Yescarta.

I synnerhet får du inte ges vissa vacciner som kallas levande vacciner:
- under de 6 veckorna innan du ges den korta kuren med kemoterapi (kallas lymfocytreducerande kemoterapi) för att förbereda din kropp för Yescarta-cellerna.
- under Yescarta-behandling.
- efter behandling medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med din läkare om du måste vaccineras.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Detta beror på att effekterna av Yescarta hos gravida eller ammande kvinnor är okända, och det kan skada ditt ofödda barn eller ditt ammade barn.
- Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med Yescarta, tala omedelbart med din läkare.
- Du kommer att få göra ett graviditetstest innan behandlingen startar. Yescarta kan endast ges om resultatet visar att du inte är gravid.

Diskutera graviditet med din läkare om du har fått Yescarta.

Körförmåga och användning av maskiner
Vissa personer kan känna sig trötta, yra eller ha skakningar efter att de fått Yescarta. Därför ska du inte köra bil eller använda tunga maskiner förrän minst 8 veckor efter infusionen, eller tills din läkare säger att du är helt återställd.

Yescarta innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO) och rester av gentamicin
Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium (huvudkomponenten i bordssalt) i varje infusionspåse. Detta motsvarar 15 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

Detta läkemedel innehåller DMSO och rester av gentamicin som kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

3. Hur Yescarta ges

Yescarta ges alltid av hälso- och sjukvårdspersonal. Det ges som dropp (infusion) i en ven (intravenöst).

- Eftersom Yescarta framställs från dina egna vita blodkroppar kommer dina blodkroppar att samlas in från dig för framställning av ditt läkemedel. Din läkare kommer att samla in en del av ditt blod via en kateter som placeras i en ven (en procedur som kallas leukoferes). En del av dina vita blodkroppar avskiljs från ditt blod och resten av blodet återförs till din ven. Detta kan ta 3 till 6 timmar och det kan behöva upprepas.
- Dina vita blodkroppar skickas iväg för att tillverka Yescarta. Det tar vanligtvis cirka 3 till 4 veckor att få din Yescarta-behandling men tiden kan variera.

Andra läkemedel som ges innan Yescarta-behandling
Under de 30 till 60 minuterna innan du ges Yescarta kan du få andra läkemedel. Detta görs för att förhindra infusionsreaktioner och feber. Dessa andra läkemedel kan inkludera:
- paracetamol.
- ett antihistamin såsom difenhydramin.

Innan du får Yescarta, kommer du att få andra läkemedel såsom lymfocytreducerande kemoterapi, vilket gör att dina modifierade vita blodkroppar i Yescarta förökar sig i kroppen när du får läkemedlet.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att kontrollera noga att detta läkemedel är ditt.

Hur Yescarta ges
Yescarta ges alltid av en läkare på en kvalificerat behandlingsenhet.

- Yescarta ges som en engångsdos.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig en enda infusion av Yescarta genom en kateter som satts i en ven (intravenös infusion) under ca 30 minuter.
- Yescarta är den genetiskt modifierad versionen av dina egna vita blodkroppar. Den sjukvårdspersonal som hanterar behandlingen kommer därför att vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och skyddsglasögon) för att undvika överföring av eventuella smittsamma sjukdomar, och kommer att följa gällande lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung för rengöring eller kassering av material som kommer i kontakt med det.

Du måste få Yescarta-infusionen på en kvalificerad behandlingsklinik, och skrivs ut först när din läkare anser att det är säkert för dig att gå hem.
Din läkare kan ta blodprover för att kontrollera om du har biverkningar.

Efter att Yescarta har getts
- Du måste stanna kvar i närheten av ett sjukhus, så som du och din läkare har diskuterat, i minst 4 veckor efter det att du har behandlats med Yescarta. Din läkare kommer att rekommendera att du återkommer till sjukhuset varje dag i minst 7 dagar och kommer att överväga om du måste stanna kvar på sjukhuset som inneliggande patient under de första 7 dagarna efter infusion. Detta görs för att läkaren ska kunna kontrollera om din behandling fungerar och hjälpa dig om du får biverkningar.

Om du missar ett besök
Kontakta läkaren eller den kvalificerade behandlingskliniken så snart som möjligt för att få en ny tid.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar
Yescarta kan orsaka biverkningar i immunsystemet eller nervsystemet. Yescarta kan också öka din risk att få infektioner. Dessa biverkningar kan vara allvarliga eller livshotande och kan leda till dödsfall.

Tala omedelbart om för läkaren om du får några av följande biverkningar efter att du fått Yescarta eftersom du kan behöva akut medicinsk vård:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- Feber, frossa, lågt blodtryck, vilket kan orsaka symtom såsom yrsel eller svimningskänsla, snabba hjärtslag, oregelbundna hjärtslag (arytmi), låg syrehalt i blodet som kan leda till andfåddhet eller andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på ett allvarligt tillstånd som kallas cytokinfrisättningssyndrom.
- Förlust av medvetande eller minskad medvetandenivå, förvirring eller oorganiserat tänkande, minnesförlust, talsvårigheter eller sluddrigt tal, svårighet att förstå tal på grund av störningar i hjärnans funktion (encefalopati). Andra tecken inkluderar ofrivillig skakning (tremor), plötslig förvirring med agitation, desorientering, hallucinationer eller irritabilitet (delirium), brist på energi eller styrka, muskelsvaghet, svårighet att röra sig (motorisk dysfunktion).
- Känsla av värme, feber, frossa eller skakningar som kan vara tecken på infektion (inklusive bakteriell eller viral). Infektionerna kan bero på onormalt lågt antal vita blodkroppar eller låga nivåer av antikroppar som kallas ”immunoglobuliner” i blodet som hjälper till att bekämpa infektioner

Andra allvarliga biverkningar som kräver omedelbar medicinsk vård är:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- Anfall (kramper inklusive kramper som kan vara långvariga och livshotande)
- Plötsligt oväntat hjärtstopp (hjärtstillestånd) eller hjärtsvikt.
- Blodproppar: symtom kan vara smärta i bröstet eller övre ryggen, svårighet att andas, upphostning av blod eller krampande smärta, svullnad i ett ben, varm och mörk hud runt det smärtsamma området.
- Oförmåga att andas på egen hand (andningssvikt).
- Njursvikt som gör att din kropp håller kvar vätska.
- Ansamling av vätska i lungorna (lungödem) som kan leda till svårighet att andas.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- Tillstånd av allvarlig systemisk inflammation vars symtom kan inkludera feber, utslag, förstorad lever, mjälte och lymfkörtlar.
- Minst två organ som inte fungerar på rätt sätt (t.ex. lever, lungor och njurar), vilket kräver medicinsk behandling och/eller förfaranden som återställer normal organfunktion.

Andra möjliga biverkningar
Följande andra biverkningar har rapporterats med Yescarta:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- Minskat antal röda blodkroppar (celler som transporterar syre): symtomen kan inkludera extrem trötthet med förlust av energi.

- Lågt antal celler som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni): symtomen kan inkludera överdriven eller långvarig blödning eller blåmärken.
- Låga nivåer av natrium eller fosfat i blodtester.
- Höga nivåer av urinsyra eller socker (glukos) vilket visar sig i blodprover.
- Minskad aptit.
- Svårighet att sova.
- Huvudvärk.
- Yrsel.
- Snabba hjärtslag
- Oregelbundna hjärtslag (arytmi)
- Lågt blodtryck
- Högt blodtryck.
- Hosta.
- Illamående, förstoppning, diarré, smärta i buken, kräkning.
- Ökning av leverenzymer som ses i blodtester.
- Hudutslag eller hudproblem.
- Muskel- och ledvärk, ryggsmärta
- Ansamling av vätskor i vävnad (ödem) som kan leda till svullnad, viktökning och minskad urinproduktion.
- Överdriven trötthet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- Svampinfektion
- Förändringar i blodets förmåga att bilda blodproppar (koagulopati): symtomen kan inkludera överdriven eller förlängd blödning eller blåmärken.
- Överkänslighet: symtom såsom utslag, nässelfeber, klåda, svullnad och anafylaxi.
- Låga nivåer av albumin, kalium eller kalcium, vilket visar sig i blodprover.
- Uttorkning.
- Viktminskning.
- Ångest.
- Humörstörningar.
- Förlust av kontroll över kroppsrörelser.
- Svaghet eller oförmåga att röra på ena sidan av kroppen, vilket gör det svårt att utföra vardagliga aktiviteter såsom att äta eller klä på sig.
- Förlust av rörelse av muskler i ansiktet.
- Smärta i händerna eller fötterna.
- Muskelspasm.
- Förändringar i synen som gör det svårt att se saker (synförsämring).
- Låga syrenivåer i blodet
- Vätska runt lungorna (pleuravätska).
- Andnöd, andningssvårigheter
- Näsinflammation.
- Torr mun, svårighet att svälja.
- Höga nivåer av bilirubin, vilket visar sig i blodprover.
- Infusionsrelaterade reaktioner: symtom såsom yrsel eller svimning, rodnad, hudutslag, klåda, feber, andfåddhet eller kräkning, buksmärta och diarré.
- Smärta.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- Förlamning av alla fyra extremiteter.
- Svullnad av ryggmärgen som kan orsaka partiell eller total förlamning av extremiteter och bål.
- Svårighet att förstå siffror.
- Svaghet i ben och armar.
- Nedbrytning av muskelvävnad som leder till frisättning av muskelfibrer i blodet.
- En ny typ av cancer som börjar i en typ av vita blodkroppar som kallas T-celler (sekundär malignitet av T-cellsursprung).

Berätta omedelbart för din läkare om du får någon av de biverkningar som anges ovan. Försök inte att behandla dina symtom själv med andra läkemedel.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Yescarta ska förvaras

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare.

Används före utgångsdatum som anges på behållarens etikett och infusionspåsen efter ”EXP”.

Förvaras i frys i gasfasen av flytande kväve ≤ -150 °C tills det tinas upp för användning.

Yescarta kan förvaras en gång vid -80 °C (± 10 °C) i upp till 90 dagar. Efter förvaring vid -80 °C (± 10 °C) måste produkten användas inom 90 dagar eller det märkta utgångsdatumet, beroende på vilket som inträffar först. Efter dessa datum får produkten inte användas och måste kasseras.

Får inte återfrysas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är axikabtagenciloleucel. Varje patientspecifik påse för engångsinfusion innehåller en dispersion av anti-CD19 CAR T-celler i cirka 68 ml för en måldos på 2 × 106 anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler/kg.

- Övriga innehållsämnen är: Cryostor CS10 (innehåller DMSO), natriumklorid, humant albumin. Se avsnitt 2 ”Yescarta innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO) och rester av gentamicin”.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler från blod.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Yescarta är en klar till ogenomskinlig, vit till röd dispersion för infusion, och levereras i en infusionspåse individuellt förpackad i en metallkassett. En påse för engångsinfusion innehåller cirka 68 ml celldispersion.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

Latvija
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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: https://www.ema.europa.eu. Det finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är viktigt att läsa igenom hela innehållet av denna procedur innan Yescarta administreras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Yescarta måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Yescarta måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (bära skyddshanddskar och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.

Arbetsytor och material som potentiellt har varit i kontakt med Yescarta måste dekontamineras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av mänskligt ursprung.

Förberedelser före administrering

- Säkerställ att patientens identitet (ID) överensstämmer med patientens ID på Yescarta-kassetten.
- Yescarta infusionspåsen får inte tas ur metallkassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patientens ID har bekräftats, ta ut Yescarta infusionspåsen ur metallkassetten.
- Kontrollera att patientinformationen på metallkassettetiketten överensstämmer med den på infusionspåsens etikett.
- Inspektera infusionspåsen för eventuella skador eller sprickor före upptining. Om infusionspåsen har skador ska lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung följas (eller kontakta omedelbart Kite).

Upptining

- Placera infusionspåsen inuti en andra påse.
- Tina Yescarta vid ca 37 °C med hjälp av antingen ett vattenbad eller torr upptining tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i infusionspåsen för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar finns kvar, fortsätt att försiktigt blanda innehållet i infusionspåsen. Små klumpar av cellulärt material bör lösas upp genom försiktig manuell blandning. Yescarta får inte tvättas, centrifugeras, och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion. Upptining tar ca 3 till 5 minuter.
- Efter upptining är Yescarta stabilt i rumstemperatur (20 °C–25 °C) i upp till 3 timmar. Yescarta-infusionen måste dock påbörjas inom 30 minuter efter att upptiningen avslutats.

Administrering

- Använd INTE leukocytreducerande filter.
- Läkemedlet måste administreras på en kvalificerad behandlingsenhet av läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med Yescarta.
- Säkerställ att minst 1 dos av tocilizumab per patient och akututrustning finns tillgängligt före infusionen och under återhämtningsperioden. Sjukhus måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, säkerställa att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.
- Patientens identitet måste överensstämma med patientuppgifterna på infusionspåsen.
- Yescarta är endast avsett för autolog användning.
- Yescarta måste administreras som en intravenös infusion med hjälp av en latexfri slang för intravenöst bruk, utan leukocytreducerande filter, inom 30 minuter, antingen via gravitation eller med en peristaltisk pump.
- Skaka infusionspåsen försiktigt under Yescarta-infusionen för att förhindra att cellerna klumpar ihop sig. Allt innehåll i infusionspåsen måste infunderas.

- En steril injektionsvätska, lösning, som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) måste användas för att skölja igenom slangen före infusionen samt för ursköljning efter infusionen. När hela Yescarta-mängden har infunderats måste infusionspåsen sköljas med 10–30 ml injektionsvätska, lösning, som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) genom ”back priming” för att säkerställa att patienten infunderas så många celler som möjligt.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering
Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas, vilket kan omfatta att rengöra kontaminerad hud och avlägsna kontaminerade kläder. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Yescarta måste saneras med lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet
Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Yescarta (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.