

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Yescarta (aksykaptagen cytoleucel) to produkt na bazie zmodyfikowanych genetycznie komórek autologicznych, zawierający limfocyty T transdukowane w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem wektora retrowirusowego, wykazujący ekspresję chimerowych receptorów antygenowych (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) anty-CD19 składających się z mysiego jednołańcuchowego fragmentu zmiennego (ang. *single chain variable fragment*, scFv) anty-CD19 połączonego z domeną kostymulującą CD-28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek do infuzji produktu Yescarta dla danego pacjenta zawiera akxykaptagen cytoleucel w zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie, by wykazywały ekspresję chimerowego receptora antygenowego (CAR) anty-CD19 (żywotne limfocyty T CAR+). Ten produkt leczniczy jest pakowany w jeden worek do infuzji, zawierający dyspersję komórek do infuzji w docelowej dawce wynoszącej 2×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+ anty-CD19 na kg masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 limfocytów/kg), z maksymalnie 2×10^8 żywotnymi limfocytami T CAR+ anty-CD19 zawieszonymi w roztworze do krioprezerwacji.

Każdy worek do infuzji zawiera około 68 ml dyspersji do infuzji.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy worek do infuzji z produktem Yescarta zawiera 300 mg sodu oraz 3,4 ml dimetylosulfotlenku (ang. *dimethyl sulfoxide*, DMSO). Produkt Yescarta może zawierać resztkowe ilości gentamycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Klarowna do nieprzezroczystej dyspersja barwy od białej do czerwonej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL), który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest na nią oporny.

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie (ang. *relapsed or refractory*, r/r) DLBCL i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu r/r chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej trzy linie leczenia systemowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Yescarta musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowania z pacjentami leczonymi takim produktem.

W związku z możliwością wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed rozpoczęciem infuzji należy przygotować co najmniej jedną dawkę tocilizumabu oraz sprzęt ratunkowy. Kwalifikowany ośrodek prowadzący leczenie musi mieć możliwość uzyskania dostępu do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Dawkowanie

Produkt Yescarta jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne limfocyty T CAR+ w postaci dyspersji do infuzji w jednym worku do infuzji. Dawka docelowa to 2×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+ na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg masy ciała) z maksymalnie 2×10^8 żywotnymi limfocytami T CAR+ dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej.

Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplecji (tj. datę dostępności produktu do wysyłki).

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

- W zalecanych dniach, tj. 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta, należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m² podawanej dożylnie.

Premedykacja

- Zaleca się podanie w ramach premedykacji paracetamolu w dawce 500-1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie lub równoważnych produktów leczniczych na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją.
- Nie zaleca się rutynowego podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki (patrz punkt 4.5). Można rozważyć podawanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko, i zgodnie z wytycznymi obowiązującymi lokalnie w danej instytucji i (lub) krajowymi albo europejskimi/międzynarodowymi wytycznymi.

Monitorowanie

- Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 7 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze mogą rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 7 dni lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po pierwszych 7 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta przez co najmniej 7 dodatkowych dni zdecyduje lekarz.
- Pacjenci muszą pozostać w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego lub odpowiednio przeszkolonej placówki klinicznej przez co najmniej 2 tygodnie po infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) oraz wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV)

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem u pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, HBV lub HCV jest ograniczone.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Yescarta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Yescarta jest podawany drogą infuzji dożylniej.

Produktu Yescarta nie wolno naświetlać. Nie wolno używać filtra do deplekcji leukocytów.

Przed podaniem należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na worku do infuzji oraz kasecie z produktem Yescarta.

Podawanie

- Nie wolno używać filtra do deplekcji leukocytów.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy muszą być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Produkt Yescarta przeznaczony jest wyłącznie do stosowania autologicznego; należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z identyfikatorami pacjenta na worku do infuzji z produktem Yescarta.
- Po przepłukaniu zestawu do infuzji, należy podać w infuzji całą zawartość worka do infuzji z produktem Yescarta w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.

Szczególne instrukcje dotyczące przygotowywania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu Yescarta, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na gentamycynę (możliwe śladowe pozostałości).

Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy bezwzględnie przestrzegać wymogów identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Zastosowanie autologiczne

Produkt Yescarta jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnych okolicznościach nie należy podawać go innym pacjentom. Przed infuzją tożsamość pacjenta musi być zgodna z danymi identyfikacyjnymi na worku infuzyjnym i kasecie z produktem Yescarta. Nie wolno podawać infuzji produktu Yescarta, jeśli informacja na etykiecie worka do infuzji i na kasecie dla danego pacjenta nie jest zgodna z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest produkt.

Informacje ogólne

Należy wziąć pod uwagę ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

Przyczyny opóźnienia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem Yescarta, infuzję należy koniecznie wstrzymać, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących stanów:

- utrzymujące się ciężkie działania niepożądane (w szczególności działania dotyczące płuc, serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym związane z wcześniejszymi chemioterapiami,
- czynne, niekontrolowane zakażenie,
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus-host disease*, GvHD).

W niektórych przypadkach po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej leczenie może zostać opóźnione. Jeżeli infuzja zostanie opóźniona o więcej niż 2 tygodnie po otrzymaniu przez pacjenta chemioterapii limfodeplecyjnej, trzeba ponownie zastosować u niego schemat chemioterapii limfodeplecyjnej (patrz punkt 4.2).

Monitorowanie po infuzji

Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 7 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze mogą rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 7 dni lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 7 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta przez co najmniej 7 dodatkowych dni zdecyduje lekarz. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o możliwości późnego wystąpienia CRS lub zdarzeń neurologicznych, i pouczyć ich o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy CRS lub zdarzenia neurologiczne.

Pacjenci muszą pozostać w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego lub odpowiednio przeszkolonej placówki klinicznej przez co najmniej 2 tygodnie po infuzji oraz uzyskać natychmiastową pomoc medyczną w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych. Jeśli monitorowanie pacjentów po infuzji odbywa się w odpowiednio przeszkolonej placówce klinicznej, która nie jest ośrodkiem leczniczym, placówka taka musi spełniać te same wymogi dotyczące dostępności sprzętu ratunkowego i tocilizumabu, co

kwalifikowany ośrodek leczniczy. Parametry życiowe i czynności narządów muszą być monitorowane w zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego.

Transmisja czynnika zakaźnego

Choć produkt Yescarta jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt Yescarta muszą więc monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz, w razie konieczności, włączyć odpowiednie leczenie.

Badania serologiczne

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta, należy koniecznie wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV (patrz punkt 4.2).

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Yescarta nie mogą zostać dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do celów transplantacyjnych.

Choroba współistniejąca

Pacjenci z czynnym zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, płuc lub serca mogą być bardziej podatni na skutki działań niepożądanych opisanych poniżej i wymagają szczególnej uwagi.

Pierwotny chłoniak OUN

Brak doświadczenia związanego ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem OUN. W związku z tym nie określono stosunku ryzyka do korzyści leczenia produktem Yescarta dla tej populacji.

Zespół uwalniania cytokin

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS któregoś stopnia. W przypadku stosowania produktu Yescarta bardzo często stwierdzano ciężkie przypadki CRS, w tym reakcje zagrażające życiu i prowadzące do zgonu, a czas do ich wystąpienia wynosił od 1 do 12 dni w badaniu ZUMA-1 i ZUMA-7 oraz od 1 do 11 dni w badaniu ZUMA-5 (patrz punkt 4.8). W celu rozpoznania CRS należy wykluczyć inne przyczyny ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, w tym zakażenie.

Leczenie zespołu uwalniania cytokin związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Yescarta

Ośrodek, w którym odbywa się infuzja produktu Yescarta, musi przystępując do niej dysponować co najmniej 1 dostępną do podania dawką tocilizumabu [inhibitora receptora interleukiny 6 (IL 6)] dla każdego pacjenta. Kwalifikowany ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. Jeśli monitorowanie pacjentów po infuzji odbywa się w odpowiednio przeszkolonej placówce klinicznej, placówka taka musi spełniać te same wymagania dotyczące dostępności tocilizumabu. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy/placówka kliniczna musi mieć dostęp do odpowiednich, alternatywnych leków do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Leczenie pacjentów powinno być prowadzone w oparciu o obraz kliniczny pacjenta oraz zgodnie z wytycznymi obowiązującymi lokalnie w danej instytucji i (lub) krajowymi albo europejskimi/międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania klinicznego. Zaleca się, aby lekarze dokonywali oceny klinicznej zgodnie z tymi standardami.

Produktu Yescarta nie wolno podawać pacjentom, u których występuje czynne zakażenie lub choroba zapalna, dopóki stany te nie ustąpią.

Wiadomo, że CRS jest związany z niewydolnością narządów docelowych (np. wątroby, nerek, serca i płuc). Ponadto w przebiegu CRS może dojść do nasilenia występujących zaburzeń tych narządów. U pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami kardiologicznymi, należy koniecznie stosować standardy opieki w stanach krytycznych oraz rozważyć takie środki jak echokardiografia.

U pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć możliwość wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespołu aktywacji makrofagów (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS). Leczenie HLH/MAS powinno się odbywać zgodnie z wytycznymi obowiązującymi lokalnie w danej instytucji i (lub) krajowymi albo europejskimi/międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania klinicznego.

Produkt Yescarta nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje w organizmie po podaniu tocilizumabu oraz kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor*, TNF) w leczeniu CRS związanego z zastosowaniem produktu Yescarta.

Neurologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych produktem Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie neurologiczne działania niepożądane, znane również jako zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Mediana czasu do wystąpienia objawów po infuzji produktu Yescarta wynosiła 6 dni (zakres od 1 do 133 dni) w badaniach ZUMA-1 i ZUMA-7 oraz 7 dni (zakres od 1 do 177 dni) w badaniu ZUMA-5 (patrz punkt 4.8). Pacjenci z zaburzeniami OUN w wywiadzie, takimi jak drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe, mogą być narażeni na większe ryzyko. Zgłaszano przypadki zakończonego zgonem i ciężkiego obrzęku mózgu u pacjentów leczonych produktem Yescarta, przy czym większość przypadków wystąpiła u pacjentów z ICANS. Ryzyko obrzęku mózgu może być większe u pacjentów z PMBCL (patrz punkt 4.8).

Leczenie pacjentów powinno być prowadzone w oparciu o obraz kliniczny pacjenta oraz zgodnie z wytycznymi obowiązującymi lokalnie w danej instytucji i (lub) krajowymi albo europejskimi/międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania klinicznego. Zaleca się, aby lekarze dokonywali oceny klinicznej zgodnie z tymi standardami.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Podczas stosowania produktu Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.8). U pacjentów z obniżoną odpornością zgłaszano zagrażające życiu i zakończone zgonem zakażenia oportunistyczne, w tym rozsiane zakażenia grzybicze.

Pacjenci muszą być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed, w trakcie i po podaniu produktu Yescarta w infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

Po infuzji produktu Yescarta u pacjentów stwierdzano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8) i może ona występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest dokonanie oceny pod kątem zakażenia i zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów oraz leczenia objawowego zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

Reaktywacja wirusa

U pacjentów leczonych lekami skierowanymi przeciwko limfocytom B może dojść do reaktywacji HBV, w niektórych przypadkach prowadzącej do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu.

Wśród leczonych produktem Yescarta pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inne leki o działaniu immunosupresyjnym, notowano przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Johna Cunninghama (ang. *John Cunningham virus*, JC), prowadzącej do wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Występowały przypadki zakończone zgonem. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia PML u pacjentów z osłabieniem odporności i występującymi ponownie albo nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne.

Zgłaszano inne zagrażające życiu i zakończone zgonem przypadki reaktywacji ludzkiego wirusa opryszczki typu 6. (ang. *human herpes virus 6*, HHV-6).

Przedłużająca się cytopenia

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu Yescarta u pacjentów przez kilka tygodni może występować cytopenia i należy wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Odnotowano bardzo częste występowanie przedłużającej się cytopenii stopnia 3. lub wyższego, w tym małopłytkowość, neutropenię i niedokrwistość, po infuzji produktu Yescarta. U pacjentów muszą być monitorowane wyniki badań morfologii krwi po infuzji produktu Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Yescarta może wystąpić aplazja limfocytów B, prowadząca do hipogammaglobulinemii. Hipogammaglobulinemię obserwowano bardzo często u pacjentów leczonych produktem Yescarta (patrz punkt 4.8). Hipogammaglobulinemia zwiększa ryzyko występowania zakażeń. Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Yescarta, a w razie nawracających zakażeń stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą, zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Reakcje nadwrażliwości

Po infuzji produktu Yescarta mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, mogą być spowodowane obecnością DMSO lub resztkowej gentamycyny w produkcie Yescarta.

Wtórne nowotwory złośliwe, w tym pochodzące z limfocytów T i szpiku

U pacjentów leczonych produktem Yescarta mogą rozwijać się wtórne nowotwory złośliwe. Po terapii hematologicznych nowotworów złośliwych z użyciem leków CAR T-cell ukierunkowanych na antygen BCMA lub CD19, w tym produktu Yescarta, zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych z limfocytów T. Nowotwory złośliwe z limfocytów T, w tym nowotwory CAR dodatnie, notowano w ciągu kilku tygodni do kilku lat po podaniu leków CAR T-cell ukierunkowanych na CD19 lub BCMA. Występowały przypadki śmiertelne. W razie pojawienia się wtórnego nowotworu złośliwego wywodzącego się z limfocytów T należy koniecznie skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.

Po leczeniu produktem Yescarta u niektórych pacjentów wystąpiły zespoły mielodysplastyczne oraz ostra białaczka szpikowa, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

Pacjenci muszą być monitorowani przez całe życie w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Rzadko obserwowano występowanie TLS, który może mieć ciężką postać. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia TLS, pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą łączną masą guza, powinni otrzymywać allopurynol lub inne leczenie profilaktyczne, przed infuzją produktu Yescarta. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS, a objawy należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Choroba bez ekspresji CD19

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie celowane przeciwko CD19, jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu Yescarta, jeśli u pacjenta nastąpił nawrót choroby bez ekspresji CD19 po uprzedniej terapii anty-CD19.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów bez ekspresji CD19 leczonych produktem Yescarta; możliwe, że pacjenci bez ekspresji CD19 mogą odnieść mniejsze korzyści w porównaniu z pacjentami z ekspresją CD19. Pacjenci, u których badanie metodą immunohistochemiczną nie wykazało ekspresji CD19, mogą nadal wykazywać ekspresję CD19 i wykazywać korzyści z leczenia produktem Yescarta. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z leczeniem pacjentów bez ekspresji CD19 produktem Yescarta.

Obserwacja długoterminowa

Oczekuje się, że pacjenci zostaną wpisani do rejestru, co pozwoli lepiej poznać bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania produktu Yescarta.

Substancje pomocnicze (sód)

Ten produkt leczniczy zawiera 300 mg sodu na worek infuzyjny, co odpowiada 15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Yescarta.

Profilaktyczne stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym może zakłócić działanie produktu Yescarta i dlatego nie jest rutynowo zalecane przed infuzją (patrz punkt 4.2).

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi w trakcie lub po leczeniu produktem Yescarta. W ramach środków ostrożności nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem Yescarta i do momentu przywrócenia czynności układu odpornościowego po zakończeniu leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Yescarta należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego dla tej chemioterapii.

Brak wystarczających danych dotyczących ekspozycji, aby przekazać zalecenia dotyczące czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu produktem Yescarta.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Yescarta u kobiet w ciąży.

Nie przeprowadzono badań produktu Yescarta na zwierzętach w zakresie toksyczności reprodukcyjnej ani rozwojowej, aby można było ocenić, czy może mieć szkodliwe działanie na płód w przypadku stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy produkt Yescarta może przenikać do płodu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, jeśli transdukowane komórki przedostaną się przez łożysko, mogą mieć toksyczny wpływ na płód, w tym powodować niedobór limfocytów B. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Yescarta u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy koniecznie poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę po leczeniu produktem Yescarta, pacjentka musi się skonsultować z lekarzem prowadzącym.

Należy koniecznie rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin oraz liczby limfocytów B u noworodków matek leczonych produktem Yescarta.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Yescarta przenika do mleka ludzkiego lub przedostaje się do organizmu dziecka karmionego piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Należy koniecznie poinformować kobiety karmiące piersią o ryzyku, na które może być narażone dziecko karmione piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Yescarta, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu Yescarta na płodność. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców ani samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Yescarta wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wywołania zdarzeń neurologicznych, w tym zmian stanu psychicznego lub napadów padaczkowych, pacjenci muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich i potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 4 tygodnie od infuzji lub do momentu całkowitego ustąpienia neurologicznych działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie pochodzą od ogółem 397 dorosłych pacjentów leczonych produktem Yescarta w trzech głównych wieloośrodkowych badaniach klinicznych (ZUMA-1, ZUMA-5 oraz ZUMA-7) oraz ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane to zdarzenia niepożądane pochodzące z głównych badań klinicznych oraz ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, które w ocenie medycznej można w sposób uzasadniony uznać za związane ze stosowaniem aksykabtagenu cytolucelu.

Nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL, PMBCL oraz DLBCL powstały w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania ZUMA-1 odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy I/II, w którym 108 pacjentów otrzymywało limfocyty T CAR+ w zalecanej dawce w zależności od masy ciała. Opisane dane pochodzą z analizy 54-miesięcznego okresu obserwacji, gdzie mediana rzeczywistego okresu obserwacji wyniosła 23,5 miesiąca (zakres od 0,3 do 68,2 miesiąca).

Do najbardziej poważnych i najczęstszych działań niepożądanych należały CRS (93%), encefalopatia (60%) oraz zakażenia (40%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 51% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 5\%$) należały: encefalopatia (22%), zakażenia nieswoistymi patogenami (15%), zakażenia bakteryjne (6%), zakażenia wirusowe (6%), gorączka neutropeniczna (5%) i gorączka (5%).

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$) niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały encefalopatię (31%), zakażenia nieswoistymi patogenami (19%), CRS (11%), zakażenie bakteryjne (9%), stan mająceniowy (6%), nadciśnienie tętnicze (6%), hipotensję (6%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (6%) i zakażenie wirusowe (6%). Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: limfopenię (99%), leukopenię (96%), neutropenię (94%), niedokrwistość (65%) oraz małopłytkowość (56%).

DLBCL i HGBL, który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii chemoimmunoterapii lub jest na nią oporny

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania ZUMA-7 odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy III, w którym 170 pacjentów otrzymało limfocyty T CAR+ w zalecanej dawce w zależności od masy ciała. Opisane dane pochodzą z analizy, gdzie mediana rzeczywistego okresu obserwacji wyniosła 23,2 miesiąca (zakres od 1,5 do 41,3 miesiąca).

Do najpoważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: CRS (92%), encefalopatia (49%) oraz zakażenia (45%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 54% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 5\%$) należały: CRS (17%), encefalopatia (16%), zakażenia nieswoistymi patogenami (8%), gorączka (6%) oraz zakażenie wirusowe (5%).

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$) niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: encefalopatię (19%), zakażenia nieswoistymi patogenami (8%), CRS (6%) oraz zakażenie bakteryjne (5%). Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: limfopenię (99%), leukopenię (95%), neutropenię (94%), niedokrwistość (41%) oraz małopłytkowość (26%).

Chłoniak grudkowy po co najmniej trzech liniach leczenia systemowego

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania ZUMA-5 odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy II, w którym 119 pacjentów z nawrotowym/opornym FL otrzymało limfocyty T CAR+ w zalecanej dawce zależnej od masy ciała. Opisane dane pochodzą

z analizy 24-miesięcznego okresu obserwacji, gdzie mediana rzeczywistego okresu obserwacji wyniosła 25,9 miesiąca (zakres od 0,3 do 44,3 miesiąca).

Do najpoważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały CRS (77%), zakażenia (59%) oraz encefalopatia (47%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 5\%$) należały: encefalopatia (16%), zakażenia nieswoistymi patogenami (12%), CRS (12%) oraz zakażenie bakteryjne (5%).

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$) niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały encefalopatię (14%), zakażenia nieswoistymi patogenami (11%), CRS (6%) oraz zakażenie bakteryjne (5%). Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: limfopenię (99%), leukopenię (94%), neutropenię (92%), małopłytkowość (34%) oraz niedokrwistość (33%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zaobserwowano u pacjentów narażonych na działanie produktu Yescarta w badaniach klinicznych ZUMA-1 (n=108), ZUMA-5 (n=119) oraz ZUMA-7 (n=170), a także w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania te są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Yescarta

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
	Bardzo często	Zakażenia nieswoistymi patogenami Zakażenie wirusowe Zakażenie bakteryjne
	Często	Zakażenie grzybicze
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
	Niezbyt często	Wtórny nowotwór złośliwy z limfocytów T
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Bardzo często	Gorączka neutropeniczna [#] Neutropenia [#] Limfopenia [#] Leukopenia [#] Niedokrwistość [#] Małopłytkowość [#]
	Często	Koagulopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin Zmniejszenie stężenia immunoglobulin ^b
	Często	Nadwrażliwość
	Niezbyt często	Limfohistiocytoza hemofagocytarna [*]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Bardzo często	Hiponatremia [#] Hipofosfatemia [#] Hiperurykemia ^{***} Hiperglikemia [#] Zmniejszone łaknienie ^c
	Często	Hipokaliemia [#] Hipokalcemia [#] Hipoalbuminemia [#]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
		Odwodnienie ^d Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
	Bardzo często	Majaczenia ^e Bezsenna
	Często	Lęk Zaburzenia afektywne ^f
Zaburzenia układu nerwowego		
	Bardzo często	Encefalopatia ^g Drżenie ^h Ból głowy ⁱ Zawroty głowy ^j
	Często	Ataksja ^k Drgawki, w tym stan padaczkowy Hemipareza Paraliż twarzy ^l Neuropatia obwodowa ^m Mioklonie
	Niezbyt często	Porażenie czterokończynowe Obrzęk rdzenia kręgowego Zapalenie rdzenia kręgowego Dyskalkulia Obrzęk mózgu ^{##}
Zaburzenia oka		
	Często	Zaburzenia widzenia ⁿ
Zaburzenia serca		
	Bardzo często	Tachykardia ^o Arytmia ^p
	Często	Zatrzymanie akcji serca Niewydolność serca ^q
Zaburzenia naczyniowe		
	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze ^r Nadciśnienie tętnicze
	Często	Zakrzepica ^s Krwotok ^t
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Bardzo często	Kaszel ^u
	Często	Niewydolność oddechowa ^v Hipoksja ^w Wysięk opłucnowy Odma opłucnowa Duszność ^x Zapalenie błony śluzowej nosa ^y
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Bardzo często	Wymioty Biegunka ^z Zaparcia Ból brzucha ^{aa} Nudności
	Często	Dysfagia ^{***} Suchość w jamie ustnej ^{bb}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferaz ^{cc}
	Często	Hiperbilirubinemia ^{dd}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Bardzo często	Wysypka ^{ee}
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		
	Bardzo często	Zaburzenia ruchowe ^{ff} Ból mięśniowo-szkieletowy ^{gg}

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Często	Zaburzenia czynności nerek ^{hh}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Bardzo często	Gorączka ⁱⁱ Obrzęk ^{jj} Zmęczenie ^{kk} Dreszcze
	Często	Reakcja związana z infuzją Ból
	Niezbyt często	Niewydolność wielonarządowa

* Limfohistiocytozę hemofagocytarną zgłaszano w ramach CRS.

** Hiperurykemię zidentyfikowano na podstawie zbiorczej analizy danych pochodzących od 227 dorosłych pacjentów leczonych produktem Yescarta w badaniach ZUMA-1 i ZUMA-5.

***Dysfagię zgłaszano w ramach toksycznego działania na układ nerwowy i encefalopatii.

Częstość występowania na podstawie parametru laboratoryjnego w stopniu 3. lub wyższym.

Większość przypadków obrzęku mózgu wystąpiła u pacjentów z ICANS.

- Koagulopatia obejmuje: koagulopatię, zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie stężenia fibrynogenu we krwi, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, hipofibrynogenię, zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, zmniejszenie stężenia protrombiny, wydłużony czas protrombinowy
- Zmniejszone stężenie immunoglobulin obejmuje: zmniejszone stężenie immunoglobulin G we krwi, hipogammaglobulinę
- Zmniejszone łaknienie obejmuje: zmniejszone łaknienie, hipofagię
- Odwodnienie obejmuje: odwodnienie, hipowolemię
- Majaczenia obejmują: majaczenia, pobudzenie, urojenia, dezorientację, omamy, niepokój psychoruchowy
- Zaburzenia afektywne obejmują: zachowanie impulsywne, zmianę nastroju, depresję, atak paniki
- Encefalopatia obejmuje: encefalopatię, agramię, zmieniony stan świadomości, niepamięć, afazję, afonię, apraksję, zaburzenia poznawcze, stan splątania, zmniejszony poziom świadomości, zaburzenia uwagi, dyzartrię, dysgrafię, dyskinezę, dyspraksję, hypersomnię, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, ospałość, leukoencefalopatię, utratę świadomości, upośledzenie pamięci, upośledzenie psychiczne, zmiany statusu psychicznego, encefalopatię metaboliczną, neurotoksyczność, spowolnienie mowy, senna, zaburzenia mowy, stupor, encefalopatię toksyczną
- Drżenie obejmuje: drżenie, potrząsanie głową
- Ból głowy obejmuje: ból głowy, dyskomfort w okolicy głowy, napięciowy ból głowy
- Zawroty głowy obejmują: zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy, stan przedomdleniowy, omdlenie, zawroty głowy
- Ataksja obejmuje: ataksję, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodzenia
- Paraliż twarzy obejmuje: paraliż twarzy, niedowład twarzy
- Neuropatia obwodowa obejmuje: neuropatię obwodową, alodynię, radikulopatię szyjną, przeculicę, niedoculicę, radikulopatię lędźwiową, parestezję, neuropatię obwodową czuciową, porażenie nerwu strzałkowego
- Zaburzenia widzenia obejmują: upośledzenie widzenia, niedowidzenie połowiczne, niewyraźne widzenie, zmniejszoną ostrość widzenia
- Tachykardia obejmuje: tachykardię, zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej, tachykardię zatokową
- Arytmia obejmuje: arytmie, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, bradykardię, blok prawej odnogi pęczka Hisa, wydłużony odstęg QT w EKG, dodatkowe skurcze, zwiększone tętno, nieregularne tętno, bradykardię zatokową, dodatkowe pobudzenia nadkomorowe, częstoskurcz nadkomorowy, arytmie komorową, dodatkowe pobudzenia komorowe, tachykardię komorową
- Niewydolność serca obejmuje: niewydolność serca, ostrą niewydolność lewokomorową, zmniejszoną frakcję wyrzutową, kardiomiopatię takotsubo
- Niedociśnienie tętnicze obejmuje: niedociśnienie tętnicze, zespół przesiąkania włóściń, niedociśnienie rozkurczowe, hipoperfuzję, niedociśnienie ortostatyczne
- Zakrzepica obejmuje: zakrzepicę, zakrzepicę żył podobojczykowych, zakrzepicę żył ramiennie-głowowych, zakrzepicę żył głębokich, okluzję wyrobu, zator, zakrzepicę żył szyjnych, zator obwodowy, niedokrwienie obwodowe, zator płucny, zakrzepicę żyły śledzionowej, zakrzepicę w wyrobie
- Krwotok obejmuje ciężkie i potencjalnie śmiertelne zdarzenia krwotoczne takie jak krwotok z przewodu pokarmowego, płucny i wewnątrzczaszkowy
- Kaszel obejmuje: kaszel, mokry kaszel, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
- Niewydolność oddechowa obejmuje: niewydolność oddechową, ostrą niewydolność oddechową
- Hipoksja obejmuje: hipoksję, zmniejszoną saturację tlenu
- Duszność obejmuje: duszność, duszność wysiłkową
- Zapalenie błony śluzowej nosa obejmuje: alergiczny nieżyt nosa, wysięk z nosa
- Biegunka obejmuje: biegunkę, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit
- Ból brzucha obejmuje: ból brzucha, dyskomfort w okolicy brzucha, ból w dolnej części brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość brzucha, niestrawność, dyskomfort w nadbrzuszu

- bb. Suchość w jamie ustnej obejmuje: suchość w jamie ustnej, suche wargi
- cc. Zwiększona aktywność aminotransferaz obejmuje: zwiększoną aktywność aminotransferaz, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, hipertransaminazemię
- dd. Hiperbilirubinemia obejmuje: hiperbilirubinemię, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
- ee. Wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę w miejscu podania, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, rumień, świąd, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, pokrzywkę
- ff. Zaburzenia ruchowe obejmują: zaburzenia ruchowe, mimowolne skurcze mięśni, sztywność mięśni, skurcze mięśni, spastyczność mięśni, nadwyrężenie mięśni, ucisk mięśni, drganie mięśni, osłabienie mięśni
- gg. Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje: ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból kości, ból w boku, ból w okolicy pachwin, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, mialgię, ból szyi, chorobę zwyrodnieniową stawów, ból w kończynie
- hh. Zaburzenia czynności nerek obejmują: ostre uszkodzenie nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, niewydolność nerek
- ii. Gorączka obejmuje: hipertermię, gorączkę
- jj. Obrzęk obejmuje: obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe, obrzmienie
- kk. Zmęczenie obejmuje: zmęczenie, astenię, zmniejszoną aktywność, złe samopoczucie

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W badaniach ZUMA-1 oraz ZUMA-7 CRS wystąpił u 92% pacjentów. U ośmiu procent (8%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki, zagrażający życiu oraz prowadzący do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 3 dni (zakres od 1 do 12 dni), a mediana czasu trwania 7 dni (zakres od 2 do 58 dni). U dziewięćdziesięciu dziewięciu procent pacjentów (99%) doszło do ustąpienia CRS. Nie zgłoszono żadnego przypadku CRS u pacjentów otrzymujących standardową terapię (ang. *standard of care therapy*, SOCT) w badaniu ZUMA-7.

W badaniu ZUMA-5 CRS wystąpił u 77% pacjentów. U sześciu procent (6%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki, zagrażający życiu oraz prowadzący do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 4 dni (zakres od 1 do 11 dni), a mediana czasu trwania 6 dni (zakres od 1 do 27 dni). U dziewięćdziesięciu dziewięciu procent pacjentów (99%) doszło do ustąpienia CRS.

Najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 20\%$) związane z CRS obejmowały: gorączkę (89%), niedociśnienie tętnicze (50%), tachykardię (47%), dreszcze (30%) oraz niedotlenienie (24%). Ciężkie działania niepożądane, które mogą być związane z CRS, obejmowały: gorączkę (12%), niedociśnienie tętnicze (5%), hipoksję (3%), arytmie (3%), niewydolność serca (2%), zmęczenie (2%), ból głowy (2%), tachykardię (2%), zatrzymanie akcji serca (1%), duszność (1%) oraz przyspieszone oddychanie (1%). Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

Neurologiczne działania niepożądane

W badaniach ZUMA-1 oraz ZUMA-7 neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 63% pacjentów. U dwudziestu pięciu procent (25%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Toksyczne działania neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni od infuzji u 75% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 6 dni (zakres od 1 do 133 dni). Mediana czasu trwania wynosiła 10 dni, przy czym objawy ustąpiły w ciągu 3 tygodni po infuzji u 66% pacjentów.

W badaniu ZUMA-5 neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 57% pacjentów. U szesnastu procent (16%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Toksyczne działania neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni od infuzji u 65% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 7 dni (zakres od 1 do 177 dni). Mediana czasu trwania wynosiła 14 dni, przy czym objawy ustąpiły w ciągu 3 tygodni po infuzji u 60% pacjentów.

Najczęstszymi ($\geq 5\%$) neurologicznymi działaniami niepożądanymi były: encefalopatia (51%), drżenie (28%) oraz majaczenia (14%). Ciężkie neurologiczne działania niepożądane obejmowały: encefalopatię (18%), drżenie (2%), majaczenia (2%), niedowład połowiczy (1%) oraz drgawki (1%). W badaniu ZUMA-7 encefalopatię i drżenie zgłoszono odpowiednio u 49% i 25% pacjentów

leczonych produktem Yescarta w porównaniu z odpowiednio 8% i 1% pacjentów otrzymujących SOCT.

Inne neurologiczne działania niepożądane były zgłaszane rzadziej w badaniach klinicznych i obejmowały dysfagię (3%), zapalenie rdzenia kręgowego (0,2%) i porażenie czterokończynowe (0,1%).

Wśród zarejestrowanych przypadków, częstość występowania obrzęku mózgu we wskazaniu PMBCL wyniosła ogółem 1,6% (2 przypadki na 129 narażonych) w porównaniu z ogółem 0,7% we wskazaniu DLBCL i w innych wskazaniach dotyczących chłoniaka (28 przypadków na 3876 narażonych).

Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

Gorączka neutropeniczna i zakażenia

Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 10% pacjentów po infuzji produktu Yescarta. Zakażenia wystąpiły u 48% pacjentów. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego (ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu) wystąpiły u 19% pacjentów. Zakażenia nieswoistymi patogenami oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 12%, 6% i 5% pacjentów. Najczęstszym miejscem zakażenia nieswoistymi patogenami były drogi oddechowe. W badaniu ZUMA-7 gorączkę neutropeniczną i zakażenie wirusowe zgłoszono u, odpowiednio, 2% i 16% pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z, odpowiednio, 27% i 5% pacjentów otrzymujących SOCT. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia - patrz punkt 4.4.

Przedłużająca się cytopenia

Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 68%, 31% i 23% pacjentów. Przedłużająca się (utrzymująca się w dniu 30. lub pojawiająca się w dniu 30. lub później) neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u, odpowiednio, 26%, 12% i 6% pacjentów. W badaniu ZUMA-1, w momencie przeprowadzania analizy po 24 miesiącach, utrzymująca się neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego po dniu 93. wystąpiła u, odpowiednio, 11%, 7% i 3% pacjentów. W badaniu ZUMA-7 neutropenię i trombocytopenię stopnia 3. lub wyższego zgłoszono u, odpowiednio, 94% i 26% pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z, odpowiednio, 51% i 63% pacjentów otrzymujących SOCT. Wskazówki dotyczące leczenia - patrz punkt 4.4.

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemię zgłoszono u 15% pacjentów leczonych produktem Yescarta. Łącznie 36 (33%) ze 108 pacjentów w badaniu ZUMA-1 otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami do czasu przeprowadzenia analizy po 54 miesiącach, 28 (16%) z 170 pacjentów w badaniu ZUMA-7 otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami do czasu przeprowadzenia analizy po okresie 23,2 miesiąca, a 33 (28%) ze 119 pacjentów w badaniu ZUMA-5 otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami w momencie przeprowadzania analizy po 24 miesiącach. W badaniu ZUMA-7 zmniejszenie stężenia immunoglobulin zgłoszono u 11% pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z 1% pacjentów otrzymujących SOCT. Wskazówki dotyczące leczenia - patrz punkt 4.4.

Immunogenność

Immunogenność produktu Yescarta oceniano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) wykrywającego przeciwciała wiążące FMC63, z których wywodzą się przeciwciała anty-CD19 CAR. U jedenastu z 278 pacjentów (4%) przed leczeniem produktem Yescarta badanie przeciwciał anty-FMC63 dało wynik dodatni w badaniach ZUMA-1 oraz ZUMA-7, a u 1 pacjenta (1%) w badaniu ZUMA-7, który miał ujemny wynik badania przed leczeniem, wynik badania po leczeniu był dodatni w przesiewowym teście ELISA. Wyniki potwierdzających testów komórkowych, wykorzystujących prawidłowo złożoną oraz ulegającą ekspresji część pozakomórkową CAR (scFv, region zawiasowy oraz łącznik), wykazały, że wszyscy pacjenci leczeni produktem Yescarta, którzy mieli dodatni wynik w przesiewowym teście ELISA, nie mieli przeciwciał we wszystkich badanych punktach czasowych.

Nie ma dowodów wskazujących, że u tych pacjentów zmieniona została kinetyka początkowej ekspansji i utrzymywanie się produktu Yescarta ani bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność produktu Yescarta. W badaniu ZUMA-5, u 13 ze 116 pacjentów (11%) przed leczeniem produktem Yescarta badanie przeciwciał z użyciem testu ELISA dało wynik dodatni, a 2 pacjentów z wynikiem ujemnym przed rozpoczęciem leczenia miało wynik dodatni po zakończeniu leczenia. Wyniki potwierdzających testów komórkowych wykazały, że wszyscy pacjenci leczeni produktem Yescarta, mający dodatni wynik testu ELISA, mieli wynik ujemny w zakresie przeciwciał przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Yescarta u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone. Na ogół bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność były podobne jak w przypadku pacjentów w wieku ≥ 65 lat i < 65 lat leczonych produktem Yescarta. Wyniki były zgodne z wynikami uzyskanymi w grupach pacjentów z oceną w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 i 1 oraz według płci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania produktu Yescarta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, przeciwnowotworowa terapia komórkowa lub genowa, kod ATC: L01XL03

Mechanizm działania

Yescarta, produkt stosowany w immunoterapii, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów T CAR+ anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19, domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek prezentujących CD19.

Działanie farmakodynamiczne

Odpowiedź farmakodynamiczną oceniano po infuzji produktu Yescarta, mierząc przejściowy wzrost stężenia cytokin, chemokin i innych cząsteczek we krwi w odstępach 4-tygodniowych. Analizowano stężenie cytokin i chemokin, takich jak IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ i IL2R α . Maksymalny wzrost stężeń był obserwowany w okresie pierwszych 14 dni po infuzji, a stężenia z reguły powracały do wartości wyjściowych w ciągu 28 dni.

Analizy przeprowadzone w celu ustalenia związków między stężeniami cytokin a występowaniem CRS lub zdarzeń neurologicznych wykazały, że z występowaniem zdarzeń neurologicznych

oraz CRS stopnia 3. lub wyższego były związane większe stężenia po infuzji (maksymalne i AUC po 1 miesiącu) wielu markerów immunomodulujących oraz stanu zapalnego w badaniach ZUMA-1, ZUMA-7 oraz ZUMA-5.

Ze względu na docelowe, niezwiązane bezpośrednio z nowotworem działanie produktu Yescarta, należy spodziewać się okresu aplazji limfocytów B po leczeniu.

W grupie 73 pacjentów w badaniu ZUMA-1, od których uzyskano na początku badania kwalifikujące się do oceny próbki, u 40% wykryto limfocyty B; aplazję limfocytów B obserwowaną u większości pacjentów na początku badania przypisano stosowanym uprzednio terapiom. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrytymi limfocytami B: u 20% wykryto limfocyty B w miesiącu 3., a u 22% - w miesiącu 6. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B zaobserwowano po raz pierwszy w miesiącu 9., gdy u 56% pacjentów wykryto limfocyty B. Ta tendencja do odtwarzania limfocytów B utrzymywała się w czasie: u 64% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 18., a u 77% - w miesiącu 24. W grupie 141 pacjentów w badaniu ZUMA-7, od których uzyskano na początku badania kwalifikujące się do oceny próbki, u 57% pacjentów wykryto limfocyty B. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrywalnymi limfocytami B: u 38% wykryto limfocyty B w miesiącu 3., a u 41% - w miesiącu 6. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B było widoczne w miesiącu 9., gdy u 58% pacjentów wykryto limfocyty B. Ta tendencja do odtwarzania limfocytów B utrzymywała się w czasie: u 64% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 18., a u 84% - w miesiącu 24. W grupie 113 pacjentów z FL, od których pobrano na początku badania ZUMA-5 kwalifikujące się do oceny próbki, u 75% pacjentów wykryto limfocyty B. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrytymi limfocytami B: u 40% wykryto limfocyty B w miesiącu 3. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B zaobserwowano z upływem czasu: u 61% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 24. Obserwacja pacjentów po wystąpieniu progresji nie była wymagana, w związku z tym większość kwalifikujących się do oceny próbek stanowiły próbki od pacjentów odpowiadających na leczenie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL, PMBCL i DLBCL powstałe w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (ZUMA-1)

Ogółem 108 pacjentów otrzymało leczenie produktem Yescarta w otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2 prowadzonym na jednej grupie pacjentów z r/r agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z limfocytów B. Skuteczność ustalano na podstawie badania fazy 2 obejmującego 101 pacjentów, w tym pacjentów z potwierdzonym histologicznie DLBCL (N=77), PMBCL (N=8) lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (N=16) wg klasyfikacji WHO z 2008 r. Grupa pacjentów z DLBCL w badaniu ZUMA-1 obejmowała pacjentów z nieokreślonym DLBCL, innymi podtypami DLBCL oraz HGBL wg klasyfikacji WHO z 2016 r. U czterdziestu siedmiu pacjentów oceniono obecność rearanżacji MYC, BCL-2 i BCL-6. U trzydziestu pacjentów stwierdzono DLBCL z podwójną ekspresją (nadekspresję zarówno MYC, jak i białka BCL-2), u 5 pacjentów stwierdzono HGBL z rearanżacją genów MYC oraz BCL-2 lub BCL-6 (podwójna lub potrójna translokacja), a u 2 pacjentów stwierdzono nieokreślonego HGBL. U sześćdziesięciu sześciu pacjentów przeprowadzono klasyfikację pochodzenia komórek (podtyp wywodzący się z komórek zarodkowych [GCB] lub podtyp wywodzący się z aktywowanych limfocytów B [ABC]). Spośród nich, u 49 pacjentów wystąpił podtyp GCB, a u 17 – podtyp ABC.

Wybrani pacjenci mieli ≥ 18 lat i występowała u nich choroba oporna na leczenie, określana jako choroba postępująca (ang. *progressive disease*, PD) lub stabilna (ang. *stable disease*, SD), na podstawie najlepszej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT). Pacjenci oporni na chemioterapię lub tacy, u których nastąpiła wznowa choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, z reguły nie kwalifikowali się do przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych. Zakwalifikowano tych pacjentów, u których wcześniej zastosowano przynajmniej leczenie przeciwciałem anti-CD20 i schemat leczenia zawierający antracykliny. Wyłączono pacjentów chorujących na chłoniaka OUN, z przeszczepieniem

allogenicznych komórek macierzystych (SCT) w wywiadzie, lub u których wcześniej zastosowano leczenie anty-CD19 CAR lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T. Pacjenci z zaburzeniami OUN (jak np. drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe) w wywiadzie, frakcją wyrzutową serca wynoszącą poniżej 50%, saturacją tlenem przy oddychaniu powietrzem w pomieszczeniu wynoszącą poniżej 92% lub z chorobą autoimmunologiczną wymagającą stosowania układowego leczenia immunosupresyjnego nie kwalifikowali się do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 63,1 miesiąca (nadal trwa). Podsumowanie danych demograficznych pacjentów przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Podsumowanie danych demograficznych dla badania fazy 2. ZUMA-1 (analiza obejmująca okres 12 miesięcy)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferzie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
<i>Wiek (lata)</i>		
Mediana (min., maks.)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥65	23%	24%
Płeć męska	69%	67%
<i>Rasa</i>		
Biała	85%	86%
Azjatycka	4%	3%
Czarna	4%	4%
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Mediana liczby uprzednich terapii (min., maks.)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacjenci z chorobą oporną na ≥2 uprzednie linie leczenia	77%	76%
Pacjenci, u których nastąpiła wznova choroby w ciągu 1 roku od ASCT	20%	21%
Pacjenci z Międzynarodowym Indekslem Prognostycznym o wartości 3/4	46%	46%
Pacjenci z chorobą III/IV stopnia zaawansowania	85%	85%

ASCT, autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intention-to-treat*, ITT); mITT, zmodyfikowana populacja ITT

Produkt Yescarta był podawany w jednorazowej infuzji w dawce docelowej wynoszącej 2×10^6 limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m² cyklofosfamid podawanego dożylnie i 30 mg/m² fludarabiny podawanej dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem produktu Yescarta. Zastosowanie chemioterapii pomostowej pomiędzy leukaferzą a chemioterapią limfodeplecyjną było niedozwolone. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w celu obserwacji przez co najmniej 7 dni po infuzji produktu Yescarta.

Wśród 111 pacjentów, których poddano leukaferzie, 101 pacjentów otrzymało produkt Yescarta. Dziewięciu pacjentów nie otrzymało leczenia, głównie z powodu postępującej choroby lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po włączeniu do badania i przed dostarczeniem komórek. Jeden z 111 pacjentów nie otrzymał produktu z powodu niepowodzenia w procesie wytwarzania. Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferzy do dostarczenia produktu wynosiła 17 dni (zakres od 14 do 51 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferzy do podania infuzji wynosiła 24 dni (zakres od 16 do 73 dni). Mediana dawki wynosiła $2,0 \times 10^6$ limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych leukaferzie, a populację mITT – jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt Yescarta.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*, ORR). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) oraz nasilenie zdarzeń

niepożądanych. ORR wstępnie ustalony u pierwszych 92 leczonych pacjentów okazał się znacznie większy niż założony z odsetek wynoszący 20% ($p < 0,0001$).

Według analizy pierwszorzędowej, na podstawie populacji mITT (minimalny okres obserwacji - 6 miesięcy), ORR wyniósł 72%, a odsetek całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response*, CR) wyniósł 51%, co ustaliła niezależna komisja rewizyjna. W analizie 12-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 3) ORR wyniósł 72%, a odsetek CR - 51%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres od 0,8 do 6,3 miesięcy). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy uzyskali CR niż u pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie była odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR). Z 52 pacjentów, u których wystąpiła CR, 7 pacjentów miało SD, a u 9 pacjentów występowała PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet po 6,5 miesiąca. Wyniki ORR dla PMBCL i DLBCL wynikłego z transformacji chłoniaka grudkowego wyniosły w obu przypadkach 88%. Odsetek CR wyniósł, odpowiednio, 75% i 56%. Z 111 pacjentów w populacji ITT, ORR wyniósł 66%, a CR - 47%. Inne wyniki były spójne z wynikami w populacji mITT.

W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji opartej na populacji mITT (wyniki uzyskane od niezależnej komisji rewizyjnej) wskaźniki ORR i CR wynosiły, odpowiednio, 74% i 54%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres od 0,8 do 12,2 miesiąca). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy osiągnęli CR, w porównaniu do pacjentów, których najlepszą odpowiedzią na leczenie była PR (Tabela 3). Spośród 55 pacjentów, u których wystąpiła CR, u 7 pacjentów wystąpiła SD, a u 10 pacjentów wystąpiła PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet po 12 miesiącach od infuzji produktu Yescarta. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany OS (Tabela 3). W analizie 36-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 39,1 miesiąca) mediana OS wyniosła 25,8 miesiąca u 47 pacjentów (47%*) wciąż pozostających przy życiu. W analizie 48-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 51,1 miesiąca), mediana OS wyniosła 25,8 miesiąca u 43 pacjentów (44%*) wciąż pozostających przy życiu. W analizie 60-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 63,1 miesiąca) mediana całkowitego przeżycia wyniosła 25,8 miesiąca u 42 pacjentów (43%*) wciąż pozostających przy życiu.

*Wartości szacunkowe wg Kaplana-Meiera dla 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego wskaźnika OS wyniosły, odpowiednio, 47%, 44% oraz 43%.

7 pacjentów otrzymało leczenie w fazie 1. badania ZUMA-1. U pięciu pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie, w tym u 4 CR. W analizie 12-miesięcznego okresu obserwacji, u 3 pacjentów CR utrzymała się po 24 miesiącach po infuzji produktu Yescarta. W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji, u tych 3 pacjentów utrzymywała się CR od 30 do 35 miesięcy po infuzji produktu Yescarta.

Tabela 3: Podsumowanie wyników skuteczności uzyskanych w fazie 2. badania ZUMA-1

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a , mediana (zakres) w miesiącach	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, mediana (zakres) w miesiącach	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
OS, mediana (miesiące) [95% CI]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
OS po 6 miesiącach (%) [95% CI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferze (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach
OS po 9 miesiącach (%) [95% CI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
OS po 12 miesiącach (%) [95% CI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
OS po 24 miesiącach (%) [95% CI]	Nie dotyczy	47,7 (38,2, 56,7)	Nie dotyczy	50,5 (40,4, 59,7)

CI, przedział ufności; CR, całkowita odpowiedź; DOR, czas trwania odpowiedzi; ITT, populacja ITT; mITT, zmodyfikowana populacja ITT; NE, niemierzalne; (nie osiągnięto); ORR, odsetek odpowiedzi obiektywnej; OS, całkowite przeżycie

a. Czas trwania odpowiedzi poddano ocenie w momencie SCT dla pacjentów, którzy otrzymali SCT w okresie występowania odpowiedzi na leczenie.

Uwaga: Mediana obserwacji dla analizy 12-miesięcznej wyniosła 15,1 miesiąca. Mediana obserwacji dla analizy 24-miesięcznej wyniosła 27,1 miesiąca. Całkowite przeżycie oznacza czas całkowitego przeżycia od daty leukaferzy (ITT) lub infuzji produktu Yescarta (mITT) do zgonu z dowolnej przyczyny.

SCHOLAR-1

Przeprowadzono retrospektywną, z poziomu pacjentów, łączną analizę wyników leczenia opornego na leczenie agresywnego NHL (N=636) (Crump et al., 2017) w celu potwierdzenia wstępnie określonego odsetka odpowiedzi w grupie kontrolnej wynoszącego 20% oraz dostarczenia historycznego kontekstu dla interpretacji wyników badania ZUMA-1. Analizą objęto pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź (SD lub PD) na ostatnią otrzymaną linię leczenia, lub u których nastąpiła wznowa choroby w ciągu 12 miesięcy po ASCT. Oceniono odpowiedź i przeżycie po zastosowaniu standardowego leczenia. ORR wynosił 26% [95% CI (21, 31)], a odsetek CR wynosił 7% [95% CI (3, 15)] przy medianie OS wynoszącej 6,3 miesięcy.

DLBCL i HGBL, który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii chemoimmunoterapii lub jest na nią oporny (ZUMA-7)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Yescarta u dorosłych pacjentów z r/r chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *large B-cell lymphoma*, LBCL) wykazano w randomizowanym, wieloośrodkowym otwartym badaniu fazy III (ZUMA-7). U pacjentów włączonych do badania rozpoznano głównie podtypy DLBCL i HGBL wg klasyfikacji WHO z 2016 r., a wszyscy pacjenci otrzymali pierwszą linię chemioterapii zawierającą rytuksymab oraz antracyklinę. Ogółem 359 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej pojedynczą infuzję produktu Yescarta lub grupy otrzymującej SOCT [zdefiniowanej jako od 2 do 3 cykli standardowej chemoimmunoterapii (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd [ang. *rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide*, R-ICE]; rituksymab, deksametazon, wysoka dawka cytarabiny, cisplatyna [ang. *rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin*, R-DHAP] lub rituksymab, deksametazon, wysoka dawka cytarabiny, oksaliplatyna [ang. *rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, oxaliplatin*, R-DHAX]; rituksymab, etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna [ang. *rituximab, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin*, R-ESHAP] lub rituksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna [ang. *rituximab, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin*, R-GDP]), a następnie terapii wysokodawkowej (ang. *high-dose therapy*, HDT) oraz ASCT u osób z odpowiedzią na leczenie]. Randomizację stratyfikowano według odpowiedzi na terapię pierwszej linii (pierwotnie oporna na leczenie choroba w porównaniu z nawrotem ≤ 6 miesięcy po terapii pierwszej linii, w porównaniu z nawrotem > 6 oraz ≤ 12 miesięcy po terapii pierwszej linii) oraz wyniku według International Prognostic Index (IPI) skorygowanego względem wieku w drugiej linii leczenia (od 0 do 1 w porównaniu z od 2 do 3) ocenianym w momencie badań przesiewowych. Z badania wyłączono pacjentów po wcześniejszym HSCT, z wykrywalnymi komórkami nowotworowymi w płynie mózgowo-rdzeniowym lub przerzutami do mózgu, ze statusem wynoszącym 2 lub więcej według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oraz z chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie. Wyłączono też pacjentów z aktywnymi lub ciężkimi zakażeniami, jednakże dopuszczono pacjentów z prostym zakażeniem układu moczowego oraz niepowikłanym bakteryjnym zapaleniem gardła, jeśli wykazywali odpowiedź na aktywne leczenie.

Produkt Yescarta był podawany w jednorazowej infuzji w dawce docelowej wynoszącej 2×10^6 limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg (maksymalna dawka: 2×10^8 komórek) po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m² cyklofosfamidu i 30 mg/m² fludarabiny podawanych dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem produktu Yescarta. Zastosowanie niemodyfikującej choroby terapii pomostowej, ograniczonej do kortykosteroidów, pomiędzy leukaferazą a chemioterapią limfodeplecyjną było dozwolone u pacjentów z wysokim obciążeniem chorobą w momencie badań przesiewowych.

W ogólnej populacji badania mediana wieku wyniosła 59 lat (zakres od 21 do 81 lat), 66% było płci męskiej, a 83% rasy białej. Siedemdziesiąt cztery procent pacjentów miało nawrotowy LBCL z opornością pierwotną, a u 26% pacjentów nastąpiła wznowa w ciągu 12 miesięcy od terapii pierwszej linii. Pacjenci mieli wynik według IPI skorygowany względem wieku w drugiej linii leczenia wynoszący 0–1 (55%) lub 2–3 (45%) oraz status ECOG wynoszący 0 (54%) lub 1 (46%).

Pacjenci w grupie otrzymującej produkt Yescarta oraz w grupie otrzymującej SOCT zostali skategoryzowani jako DLBCL nie określony inaczej (ang. *non otherwise specified*, NOS) lub bez możliwości dalszej klasyfikacji (odpowiednio 126 pacjentów i 120 pacjentów); DLBCL powstały wyniku transformacji z FL (odpowiednio 19 pacjentów oraz 27 pacjentów), HGBL z rearanżacją genów *MYC* oraz *BCL2* lub *BCL6* (podwójna lub potrójna translokacja) (odpowiednio 31 pacjentów oraz 25 pacjentów) lub HGBL NOS (1 pacjent w grupie otrzymującej SOCT); pozostali uczestnicy zostali skategoryzowani jako: niepotwierdzony, brakujący lub inny.

Spośród 180 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt Yescarta 178 pacjentów poddano leukaferazie, a 170 pacjentów otrzymało produkt Yescarta. Spośród leczonych pacjentów 60 pacjentów (33%) otrzymało terapię pomostową z użyciem kortykosteroidów. Nie stwierdzono niepowodzeń w procesie wytwarzania. Ośmiu pacjentów (4%) nie otrzymało leczenia po przeprowadzeniu leukaferazy, głównie z powodu postępującej choroby, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do zwolnienia produktu wyniosła 13 dni (zakres od 10 do 24 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do podania produktu Yescarta wyniosła 26 dni (zakres od 16 do 52 dni). Mediana dawki wyniosła $2,0 \times 10^6$ limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg. Wszystkich 170 pacjentów, którzy otrzymali produkt Yescarta, monitorowano w placówce opieki zdrowotnej przez minimum 7 dni. Spośród 179 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej SOCT 64 pacjentów (36%) otrzymało HDT-ASCT.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) oceniane przez komisję rewizyjną na podstawie zaślepionych danych. Kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi były ORR i OS. Podsumowanie wyników skuteczności w ogólnej populacji przedstawiono w tabeli 4, a krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS przedstawiono, odpowiednio, na rycinie 1 i rycinie 2. EFS po 24 miesiącach wynosił 40,5% [95% CI: 33,2; 47,7] w grupie otrzymującej produkt Yescarta oraz 16,3% [95% CI: 11,1; 22,2] w grupie otrzymującej SOCT. W momencie pierwotnej analizy EFS mediana przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), według oceny centralnej, w grupie otrzymującej produkt Yescarta wyniosła 14,7 miesiąca (95% CI: 5,4; NE) w porównaniu z 3,7 miesiąca (95% CI: 2,9; 5,3) w grupie otrzymującej SOCT [HR: 0,490 (95% CI: 0,368; 0,652)]. Mediana czasu trwania badania wyniosła 24,9 miesiąca w momencie pierwotnej analizy EFS oraz 47,2 miesiąca w momencie pierwotnej analizy OS. Pierwotną analizę OS przeprowadzono w określonym protokole punkcie czasowym 5 lat od włączenia do badania pierwszego uczestnika. Wykazano statystycznie znamienne poprawę OS na korzyść produktu Yescarta (patrz tabela 4). Szacowane wskaźniki OS po 48 miesiącach wyniosły 54,6% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Yescarta i 46,0% w grupie otrzymującej SOCT. Pięćdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymało immunoterapię komórkową w przypadku braku odpowiedzi lub nawrotu choroby po randomizacji do grupy otrzymującej SOCT.

Zasadniczo obserwowana skuteczność na korzyść produktu Yescarta była spójna w wybranych podgrupach, w tym odpowiedzi na terapię pierwszej linii, wyniku IPI skorygowanego względem wieku w drugiej linii leczenia, statusu ECOG, wieku, statusu chłoniaka o podwójnej ekspresji (ang. *double expressor lymphoma*) oraz podtypu HGBL (patrz rycina 3). Wśród pacjentów z HGBL,

według laboratorium centralnego, wykazano poprawę w EFS po stosowaniu produktu Yescarta w porównaniu do SOCT [HR: 0,285 (95% CI: 0,137; 0,594)]. ORR wyniósł 81% (95% CI: 62,5%; 92,5%), a odsetek CR wyniósł 68% (95% CI: 48,6%; 83,3%) u pacjentów leczonych produktem Yescarta w porównaniu z, odpowiednio, 42% (95% CI: 23,4%; 63,1%) oraz 23% (95% CI: 9,0%; 43,6%) w grupie otrzymującej SOCT. HR dla OS dla produktu Yescarta w porównaniu z SOCT wyniósł 0,735 [95% CI: 0,338; 1,600] u pacjentów z HGBL, zgodnie z oceną laboratorium centralnego.

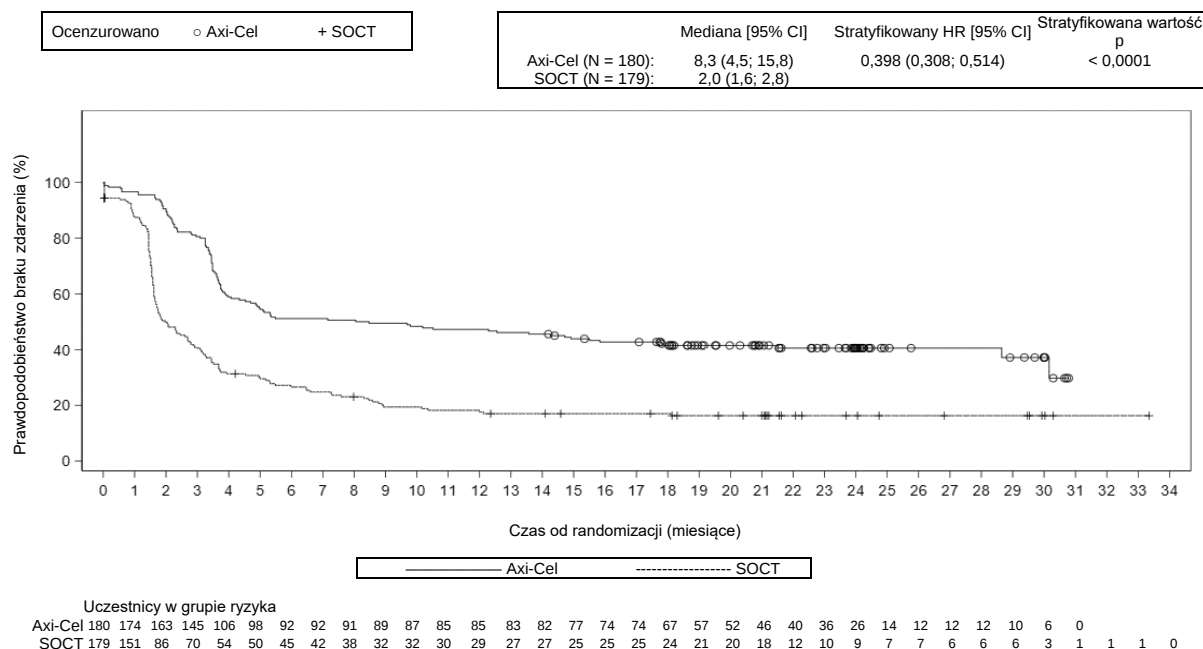
Tabela 4: Podsumowanie wyników skuteczności dla badania ZUMA-7

	Produkt Yescarta N = 180	Standardowa terapia N = 179
EFS^a		
Liczba zdarzeń (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana w miesiącach [95% CI] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [95% CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratyfikowana wartość <i>p</i> w teście log-rank ^c	<0,0001	
ORR (%) [95% CI]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Iloraz szans [95% CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratyfikowana wartość <i>p</i> w teście CMH ^c	<0,0001	
Odsetek całkowitej odpowiedzi (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Odsetek częściowej odpowiedzi (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
OS^d		
Liczba zdarzeń (%)	82 (46)	95 (53)
Mediana OS w miesiącach [95% CI] ^b	NR (28,6; NE)	31,1 (17,1; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [95% CI]	0,726 (0,540; 0,977)	
Stratyfikowana wartość <i>p</i> w teście log-rank ^{c,e}	0,0335	

CI, przedział ufności; CMH, Cochran-Mantel-Haenszela; EFS, przeżycie wolne od zdarzeń; NE, niemierzalne; NR, nie osiągnięto; ORR, odsetek odpowiedzi obiektywnej; OS, całkowite przeżycie

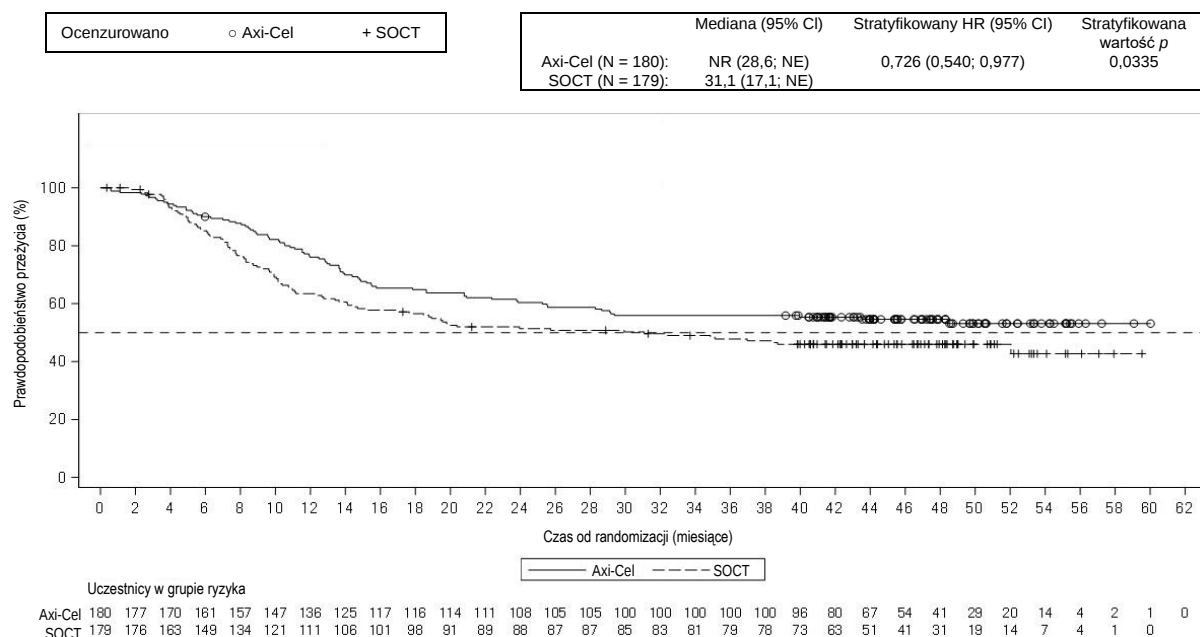
- Zgodnie z oceną laboratorium centralnego przeprowadzoną w momencie pierwotnej analizy EFS.
- Metoda Kaplana-Meiera.
- Wartości *p* są dwustronne. Stratyfikowany test-log rank lub stratyfikowany test CMH dostosowany do odpowiedzi na terapię pierwszej linii (pierwotnie oporna na leczenie choroba w porównaniu z nawrotem ≤ 6 miesięcy po terapii pierwszej linii, w porównaniu z nawrotem > 6 oraz ≤ 12 miesięcy po terapii pierwszej linii) oraz terapię drugiej linii skorygowanej względem wieku według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (od 0 do 1 w porównaniu z od 2 do 3).
- Zgodnie z oceną przeprowadzoną w momencie pierwotnej analizy OS (pięć lat od włączenia pierwszego uczestnika).
- Wartość *p* jest porównana z 0,0482, dwustronnym progmem skuteczności (poziom istotności) w pierwotnej analizie OS.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od zdarzeń w badaniu ZUMA-7



CI, przedział ufności; HR, współczynnik ryzyka; SOCT, standardowa terapia

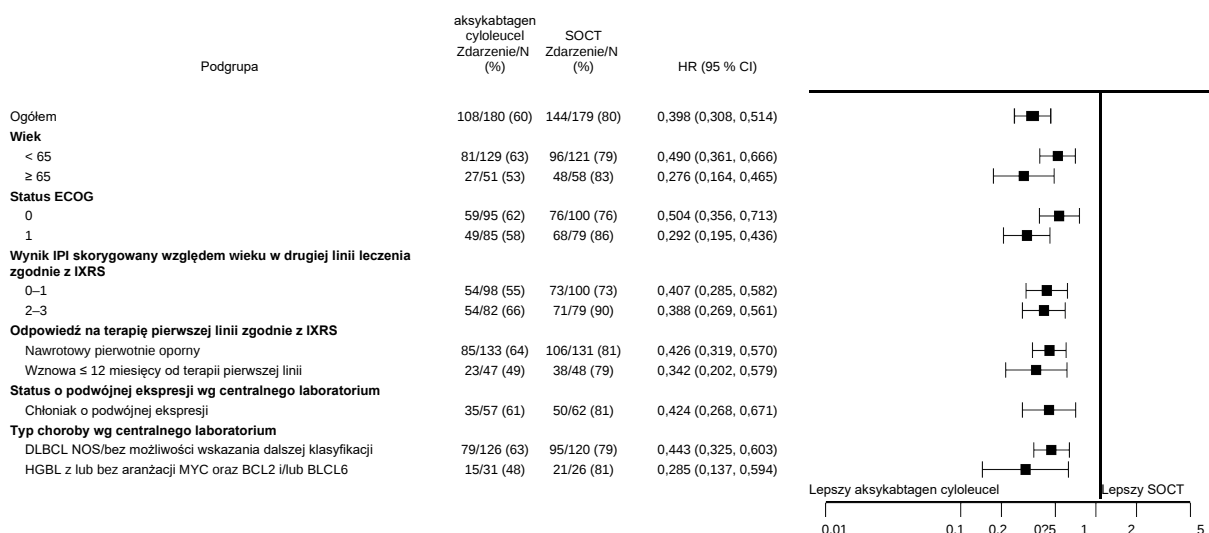
Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia w badaniu ZUMA-7



CI, przedział ufności; HR, współczynnik ryzyka; NE, niemierzalne; SOCT, standardowa terapia

Uwaga: Uczestnicy, którzy nie odpowiedzieli na SOCT mogli otrzymać kolejne leczenie chłoniaka, w tym terapię limfocytami T CAR+ anty-CD19, poza wymogami protokołu.

Rycina 3. Wykres drzewkowy dla przeżycia bez zdarzeń w wybranych podgrupach w badaniu ZUMA-7



CI, przedział ufności; HR, współczynnik ryzyka; IxRS, interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej; SOCT, standardowa terapia

Uwaga: W momencie pierwotnej analizy EFS typ choroby według centralnego laboratorium został potwierdzony u 303 z 359 pacjentów, pozostali pacjenci zostali skategoryzowani przez centralne laboratorium jako niepotwierdzeni, brakujący lub inni.

Korzyści w zakresie OS związane ze stosowaniem produktu Yescarta są spójne w klinicznie istotnych podgrupach.

Nawrotowy lub oporny na leczenie FL po co najmniej trzech liniach leczenia systemowego (badanie ZUMA-5)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Yescarta u dorosłych pacjentów z FL oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 2, prowadzonym w jednej grupie metodą otwartej próby, obejmującym pacjentów z r/r FL wg klasyfikacji WHO z 2016 r.

Kwalifikujący się pacjenci mieli ≥ 18 lat i występowała u nich choroba oporna na leczenie po uprzednim podaniu co najmniej 2 linii leczenia. Wcześniejsze leczenie musiało obejmować podawanie przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 w skojarzeniu z lekiem alkilującym (monoterapia lekiem zawierającym przeciwciała anti-CD20 nie była uznawana za kwalifikującą się linię leczenia). Pacjenci z SD (bez nawrotu) >1 roku od zakończenia ostatniego leczenia byli uważani za niekwalifikujących się. Wyłączono pacjentów chorujących na chłoniaka OUN, z allogenicznym SCT w wywiadzie, lub u których wcześniej zastosowano leczenie anti-CD19 CAR lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T. Pacjenci z zaburzeniami OUN (jak np. drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe) w wywiadzie, frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą poniżej 50%, saturacją tlenem przy oddychaniu powietrzem w pomieszczeniu wynoszącą poniżej 92% lub z chorobą autoimmunologiczną wymagającą stosowania układowego leczenia immunosupresyjnego nie kwalifikowali się do badania. Z badania wyłączono pacjentów z czynnymi lub ciężkimi zakażeniami oraz pacjentów z FL stopnia 3b. Mediana rzeczywistego okresu obserwacji wynosiła 25,9 miesiąca (zakres od 0,3 do 44,3 miesiąca, nadal trwa). Podsumowanie danych demograficznych pacjentów przedstawiono w tabeli 5.

W momencie analizy pierwotnej do badania włączonych było (tj. *poddanych leukaferizie*) ogółem 122 pacjentów z FL, w tym 75 pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia. W okresie pomiędzy datą odcięcia danych do analizy pierwotnej, a datą odcięcia danych do analizy z 24-miesięcznego okresu obserwacji, do badania nie włączono ani nie poddano leczeniu produktem Yescarta żadnych nowych pacjentów z FL.

Tabela 5: Podsumowanie danych demograficznych pacjentów z FL dla badania ZUMA-5 (analiza po 24 miesiącach)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (N = 122)	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie, którzy otrzymali ≥ 3 linie leczenia (N = 75*)
<i>Wiek (lata)</i>		
Mediana (min., maks.)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30%	31%
Płeć męska	60%	63%
<i>Rasa</i>		
Biała	93%	93%
Azjatycka	2%	4%
Czarna	2%	1%
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	63%	59%
ECOG 1	37%	41%
Duża łączna masa guza zgodnie z kryteriami GELF	52%	57%
Mediana liczby uprzednich terapii (min., maks.)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pacjenci z chorobą oporną na ≥ 2 uprzednie linie leczenia	30%	24%
Pacjenci z chorobą III/IV stopnia zaawansowania	86%	86%
Pacjenci po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych	25%	29%
Wcześniejsze leczenie inhibitorem PI3K	26%	40%

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (N = 122)	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie, którzy otrzymali ≥ 3 linie leczenia (N = 75*)
Czas do nawrotu od pierwszego zastosowania chemioterapii w skojarzeniu z lekiem anty-CD20 < 24 miesięcy	54%	51%

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

* Wszyscy pacjenci z miejscowo potwierdzonym rozpoznaniem, w tym 60 pacjentów z centralnie potwierdzonym rozpoznaniem. Liczba pacjentów poddanych leukaferizie (n = 75) oraz poddanych leczeniu (n = 73).

Produkt Yescarta był podawany w jednorazowej infuzji w dawce docelowej wynoszącej 2×10^6 limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej 500 mg/m² cyklofosfamidu i 30 mg/m² fludarabiny podawanych dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed podaniem produktu Yescarta. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w celu obserwacji przez co najmniej 7 dni po infuzji produktu Yescarta. Schemat podawania oraz monitorowania produktu Yescarta w badaniach ZUMA-5 i ZUMA-1 był spójny.

Analiza pierwotna została wykonana, gdy przynajmniej 80 kolejno włączonych pacjentów z FL odbyło minimalny okres obserwacji wynoszący 12 miesięcy od oceny pierwszej odpowiedzi na leczenie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek CR, ORR oraz CR u pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, DOR, OS i PFS oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Trzech ze 122 pacjentów z FL włączonych do badania do momentu analizy pierwotnej nie otrzymało leczenia, głównie ze względu na niekwalifikowanie się, wcześniejsze wystąpienie CR lub zgon przed rozpoczęciem leczenia.

Analizę 24-miesięcznego okresu obserwacji wykonano, gdy przynajmniej 80 pacjentów z FL odbyło minimalny okres obserwacji wynoszący 24 miesiące po infuzji.

Na dzień wykonania analizy po 24 miesiącach obserwacji żaden dodatkowy pacjent nie był poddany leukaferizie ani nie był leczony produktem Yescarta. Nie odnotowano niepowodzeń w procesie wytwarzania. Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do zwolnienia produktu wynosiła 12 dni (zakres od 10 do 37 dni), mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do dostarczenia produktu wynosiła 17 dni (zakres od 13 do 72 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do infuzji produktu Yescarta wynosiła 27 dni (zakres od 19 do 330 dni). Mediana dawki wynosiła $2,0 \times 10^6$ limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg.

W momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej do badania włączono 122 pacjentów z FL. Wśród 75 włączonych pacjentów z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, ORR wyniósł 91%, a odsetek CR – 77%.

Analizę 24-miesięcznego okresu obserwacji wykonano w oparciu o 122 włączonych pacjentów z FL, z których 119 było leczonych produktem Yescarta. Wśród 122 włączonych pacjentów z FL, 75 pacjentów uprzednio otrzymało co najmniej 3 linie terapii, z ORR wynoszącym 91% i odsetkiem CR równym 77%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres od 0,8 do 3,1 miesiąca), mediana DOR wyniosła 38,6 miesiąca, a odsetek pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie wyniósł 62% w miesiącu 24. Dwudziestu dziewięciu z 75 pacjentów z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, początkowo osiągnęło PR; 19 z nich w terminie późniejszym osiągnęło CR. Analiza podgrup obejmowała ORR u pacjentów, którzy byli oporni na leczenie (88%), mieli wynik FLIPI ≥ 3 (94%), dużą łączną masę guza (91%), progresję choroby w ciągu 24 miesięcy od pierwszej immunoterapii (89%) oraz wcześniej byli leczeni inhibitorem PI3K (90%). Najważniejsze wyniki skuteczności u pacjentów z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6: Podsumowanie wyników skuteczności dla wszystkich pacjentów z FL włączonych do badania ZUMA-5, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia (analiza po 24 miesiącach)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukaferizie (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%)	91%
[95% CI]	(82, 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
DOR ^b , mediana w miesiącach	38,6
[95% CI]	(24,7; NE)
(zakres)	(0,0; 38,6)
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie (n)	42
Odsetek utrzymującej się remisji ^b % [95 % CI]	
12 miesięcy	79,5 (67,2; 87,6)
18 miesięcy	75,5 (62,5; 84,6)
24 miesiące	67,6 (52,7; 78,7)

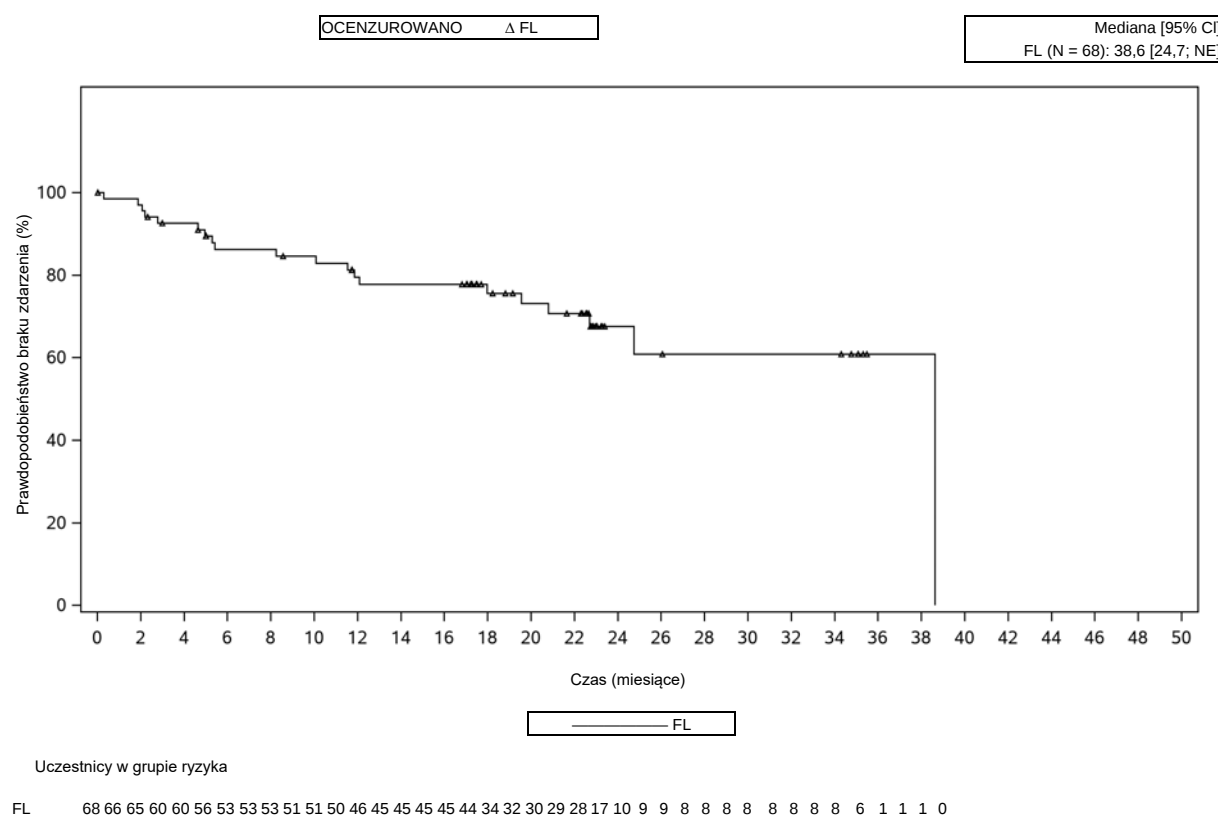
CI, przedział ufności; CR, odpowiedź całkowita; DOR, czas trwania odpowiedzi; ITT, populacja ITT; NE, niemierzalne; ORR, odsetek odpowiedzi obiektywnej; PR, odpowiedź częściowa.

a. Zgodnie z klasyfikacją International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014), w ocenie niezależnej komisji ds. przeglądu radiologicznego.

b. Mierzone od daty pierwszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie do daty progresji lub zgonu.

* Wszyscy pacjenci z miejscowo potwierdzonym rozpoznaniem, w tym 60 pacjentów z centralnie potwierdzonym rozpoznaniem. Liczba pacjentów poddanych leukaferizie (n = 75) oraz poddanych leczeniu (n = 73).

Rycina 4. DOR w analizie Kaplana-Meiera w populacji poddanej leukaferizie, pacjenci z odpowiedzią obiektywną (pacjenci z FL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej 3 linie leczenia, analiza po 24 miesiącach, niezależna komisja rewizyjna)



CI, przedział ufności; NE, niemierzalne

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Yescarta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Yescarta zawiera ludzkie autologiczne limfocyty T. Przewidywane pozostałości produktu to typowe produkty degradacji komórek, powstałe w wyniku fizjologicznych mechanizmów usuwania komórek. W związku z tym oczekuje się, że podane w infuzji limfocyty T CAR⁺ zostaną z czasem usunięte.

Kinetyka komórek

W następstwie infuzji produktu Yescarta limfocyty T CAR⁺ anty-CD19 wykazywały początkową szybką ekspansję, po której następowało zmniejszenie stężenia do osiągnięcia po 3 miesiącach poziomu zbliżonego do poziomu wyjściowego. Maksymalne stężenie limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 wystąpiło w ciągu od 7 do 14 dni po dniu infuzji produktu Yescarta. Wiek (przedział od 21 do 80 lat) oraz płeć nie miały istotnego wpływu na AUC i C_{max} produktu Yescarta.

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-1 mediana maksymalnego stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 we krwi wyniosła 38,3 limfocytów/ μ l (zakres od 0,8 do 1513,7 limfocytów/ μ l), przez miesiąc uległa zmniejszeniu do mediany stężenia wynoszącej 2,1 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 167,4 limfocytów/ μ l), a w okresie 3 miesięcy po infuzji produktu Yescarta do mediany stężenia wynoszącej 0,4 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 28,4 limfocytów/ μ l). Dla pacjentów w badaniu ZUMA-7 mediana maksymalnego stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 we krwi wyniosła 25,84 limfocytów/ μ l (zakres od 0,04 do 1173,25 limfocytów/ μ l), a następnie w okresie 3 miesięcy uległa zmniejszeniu do poziomu wyjściowego u pacjentów, których można było poddać ocenie (0,35 limfocytów/ μ l; zakres od 0,00 do 28,44 limfocytów/ μ l), ale ich stężenie było nadal wykrywalne u 12 spośród 30 pacjentów, których można było poddać ocenie do upływu 24 miesięcy po leczeniu.

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-5 z FL mediana maksymalnego stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 we krwi wyniosła 37,6 limfocytów/ μ l (zakres od 0,5 do 1415,4 limfocytów/ μ l). Mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 we krwi wyniosła 8 dni po infuzji (zakres od 8 do 371 dni). W ciągu 3 miesięcy stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 uległy zmniejszeniu do poziomu zbliżonego do poziomu wyjściowego, do mediany wynoszącej 0,3 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 15,8 limfocytów/ μ l).

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-1 liczba limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR). Mediana maksymalnego stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=71), była o 216% większa niż ta stwierdzana u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=25) (43,6 limfocytów/ μ l *versus* 20,2 limfocytów/ μ l). Mediana AUC₀₋₂₈ u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (N=71), wynosiła 253% odpowiadającego stężenia u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (N=25) (562 dni $\times$ limfocytów/ μ l *versus* 222 dni $\times$ limfocytów/ μ l).

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-7 liczba limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR). Mediana maksymalnego stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=142), była o około 275% większa niż ta stwierdzana u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=20) (28,9 limfocytów/ μ l *versus* 10,5 limfocytów/ μ l). Mediana AUC₀₋₂₈ u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (n=142), była o około 417% wyższa niż analogiczne stężenie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (n=20) (292,9 dni $\times$ limfocytów/ μ l *versus* 70,1 dni $\times$ limfocytów/ μ l).

Dla pacjentów z FL w badaniu ZUMA-5 mediana maksymalnego stężenia limfocytów T CAR⁺ anty-CD19 u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie (n=112) w porównaniu z pacjentami, którzy jej nie wykazali (n=5), wyniosła odpowiednio 38,0 limfocytów/ μ l i 31,3 limfocytów/ μ l.

Mediana AUC₀₋₂₈ u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami, którzy jej nie wykazali, wyniosła odpowiednio 454,8 limfocytów/ μ l • dni i 247,1 limfocytów/ μ l • dni.

Nie prowadzono badań ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W skład produktu Yescarta wchodzi genetycznie zmodyfikowane limfocyty T, dlatego nie istnieją reprezentatywne badania *in vitro* czy modele *ex vivo* lub *in vivo*, które pozwalałyby na dokonanie dokładnej charakterystyki toksykologicznej produktu pochodzenia ludzkiego. Dlatego nie przeprowadzono tradycyjnych badań toksykologicznych stosowanych do opracowania produktu leczniczego.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości ani genotoksyczności produktu Yescarta.

Nie prowadzono badań mających na celu ocenę wpływu produktu Yescarta na płodność, rozrodczość i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cryostor CS10 (zawiera DMSO)

Sodu chlorek

Albumina ludzka

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

1 rok.

Produkt Yescarta zachowuje trwałość przez 3 godziny po rozmrożeniu w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C). Infuzję produktu Yescarta trzeba jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia, a całkowity czas trwania infuzji nie powinien przekraczać 30 minut.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt Yescarta musi być przechowywany w temperaturze $\leq -120^{\circ}\text{C}$ i musi pozostawać zamrożony do momentu gotowości pacjenta do otrzymania leczenia, aby zapewnić dostępność żywych autologicznych komórek podawanych pacjentowi.

Produkt Yescarta może być przechowywany jednorazowo w temperaturze -80°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$) przez okres do 90 dni. Po przechowywaniu w temperaturze -80°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$) produkt musi zostać zużyty w ciągu 90 dni lub przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Po upływie tych terminów produkt nie może być używany i musi zostać wyrzucony.

Nie wolno ponownie zamrażać rozmrożonego produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kriogeniczny worek z etylenu/octanu winylu z uszczelnionym przewodem doprowadzającym i dwoma portami adaptera z kolcem, zawierający około 68 ml dyspersji komórek.

Jeden worek do kriogenicznego przechowywania jest pojedynczo zapakowany w kasecie transportowej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Naświetlanie może prowadzić do inaktywacji produktu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Yescarta musi być transportowany na terenie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Yescarta muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem Yescarta.
- Nie wolno wyjmować worka do infuzji z produktem Yescarta z metalowej kasety, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczących danego pacjenta z danymi pacjenta, któremu ten produkt ma być podawany.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek do infuzji z produktem Yescarta z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasety są zgodne z danymi na etykiecie worka do infuzji.
- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek do infuzji nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka do infuzji postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (lub niezwłocznie skontaktować się z firmą Kite).

Rozmrażanie

- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Yescarta w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji, aby rozprowadzić grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka do infuzji. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Yescarta nie wolno myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny na nowym nośniku przed infuzją. Rozmrażanie trwa około 3 do 5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Yescarta zachowuje stabilność w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin. Infuzję produktu Yescarta trzeba jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia.

Podanie

- Nie wolno używać filtra do deplekcji leukocytów.

- Tocilizumab i sprzęt ratunkowy muszą być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Produkt Yescarta jest przeznaczony tylko do stosowania autologicznego.
- Tożsamość pacjenta musi być zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta na worku do infuzji z produktem Yescarta.
- W celu podania produktu Yescarta zaleca się centralny dostęp żylny.
- Zestaw do infuzji musi być przed infuzją przepłukany jałowym roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodu/ml).
- Cała zawartość worka do infuzji z produktem Yescarta musi być podana w infuzji w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.
- Delikatnie masować worek do infuzji podczas infuzji produktu Yescarta, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego.
- Po infuzji całej zawartości worka do infuzji, worek do infuzji i zestaw do infuzji trzeba przepłukać z tą samą szybkością infuzji, używając od 10 do 30 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming, aby upewnić się, że cały produkt Yescarta został podany.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Yescarta, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Yescarta (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1299/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Kluczowe elementy:

Dostępność tocilizumabu i kwalifikacje personelu

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że szpitale i powiązane z nimi ośrodki, w których wydawany jest produkt Yescarta, będą jednostkami kwalifikowanymi, zgodnie z uzgodnionym programem kontroli dystrybucji poprzez:

- zapewnienie natychmiastowego dostępu w ośrodku do jednej dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta przed infuzją produktu leczniczego Yescarta. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne zamiast tocilizumabu odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS;
- zapewnienie, że fachowy personel medyczny (ang. *Healthcare Professionals*, HCP) zaangażowany w leczenie pacjenta ukończył program edukacyjny w tym zakresie;
- zapewnienie w ramach szkolenia kwalifikacyjnego w ośrodku, że fachowy personel medyczny będzie świadomy konieczności kontaktu z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania zaleceń dotyczących pobierania i testowania próbek nowotworu po wystąpieniu wtórnego nowotworu złośliwego wywodzącego się z limfocytów T.

Program edukacyjny - przed wprowadzeniem produktu Yescarta do obrotu w każdym państwie członkowskim MAH ma obowiązek uzgodnienia treści i formatu materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym.

Program edukacyjny dla HCP

MAH ma obowiązek upewnić się, że w każdym państwie członkowskim, na terenie którego produkt Yescarta został wprowadzony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywali, wydawali i podawali produkt Yescarta, otrzymają wytyczne służące:

- ułatwieniu rozpoznania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,
- ułatwieniu postępowania z CRS i ciężkimi neurologicznymi działaniami niepożądanymi zgodnie z wytycznymi obowiązującymi lokalnie w danej instytucji i (lub) krajowymi albo europejskimi/międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania klinicznego,
- zapewnieniu odpowiedniego monitorowania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,
- ułatwieniu przekazania pacjentom wszystkich istotnych informacji,
- zapewnieniu odpowiedniego i prawidłowego zgłaszania działań niepożądanych,
- zapewnieniu przed rozpoczęciem leczenia dostępności w ośrodku co najmniej 1 dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta; w wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, w ośrodku muszą być dostępne zamiast tocilizumabu odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS,
- poinformowaniu o ryzyku wtórnego nowotworu złośliwego z limfocytów T.

Karta pacjenta

Ma poinformować i wyjaśnić pacjentom:

- ryzyko wystąpienia CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Yescarta,
- potrzebę niezwłocznego zgłaszania objawów lekarzowi prowadzącemu,
- potrzebę noszenia zawsze przy sobie karty pacjenta.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): w celu oceny profilu bezpieczeństwa stosowania, w tym długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z limfocytów B, leczonych aksykabtagenem cyloleucelem po wydaniu pozwolenia, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedstawić badanie na podstawie rejestru.	• Raporty o bezpieczeństwie stosowania: Coroczne raporty o bezpieczeństwie stosowania • Końcowy raport z wyników badania: czerwiec 2039 r.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY POJEMNIK (KASETA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek dyspersja do infuzji
aksykaptagen cyloleucel (żywotne limfocyty T CAR+)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Autologiczne limfocyty T transdukowane przez wektory retrowirusowe kodujące chimerowy receptor antygenowy (CAR) CD28/CD3-zeta anty-CD19 z dawką docelową 2×10^6 żywotnych limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg.
Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Cryostor CS10 (zawiera DMSO), albumina ludzka, sodu chlorek. Patrz ulotka w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Jeden worek do infuzji.

Zawartość: około 68 ml dyspersji komórek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie naświetlać.

Delikatnie mieszać zawartość worka podczas rozmrażania.

NIE używać filtra do deplekcji leukocytów.

UWAGA: potwierdzić ID pacjenta przed infuzją.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w stanie zamrożonym w temperaturze $\leq -120^{\circ}\text{C}$ lub zgodnie ze wskazówkami zawartymi w ulotce dla pacjenta.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1299/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:
Kite ID pacjenta:
Dodatkowy ID pacjenta:
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:
SEC:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK DO INFUZJI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek dyspersja do infuzji
aktykaptagen cytoleucel (żywe limfocyty T CAR+)
Do podania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:
Kite ID pacjenta:
Dodatkowy ID pacjenta:
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Jeden worek do infuzji.
Zawartość: około 68 ml dyspersji komórek.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.
Zweryfikować ID pacjenta.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yescarta 0,4 – 2×10^8 komórek dyspersja do infuzji aktykaptagen cytoleucel (żywe limfocyty T CAR+)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lekarz wyda pacjentowi kartę pacjenta. Należy uważnie zapoznać się z jej treścią i przestrzegać zawartych tam instrukcji.
- Kartę pacjenta należy zawsze okazać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyty lekarskiej lub przyjęcia do szpitala.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Yescarta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Yescarta
3. Jak podawany jest lek Yescarta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yescarta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yescarta i w jakim celu się go stosuje

Yescarta to lek terapii genowej stosowany w leczeniu dorosłych chorych na agresywnego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) oraz chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL). Choroby te dotyczą tkanki limfatycznej (część układu odpornościowego) i wpływają na rodzaj białych krwinek nazywanych limfocytami B oraz na inne narządy ciała. Zbyt duża liczba nieprawidłowych białych krwinek gromadzi się w tkance i powoduje objawy.

Lek jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z jego własnych zmodyfikowanych białych krwinek i przeznaczony do jednorazowego podania.

Jak działa lek Yescarta

Z krwi pacjenta pobierane są białe krwinki, które są następnie modyfikowane genetycznie, tak aby mogły działać na komórki nowotworowe w organizmie pacjenta. Po infuzji leku Yescarta do krwi pacjenta zmodyfikowane białe krwinki będą zabijać komórki nowotworowe.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Yescarta

Kiedy nie wolno przyjmować leku Yescarta:

- jeśli pacjent ma uczulenie na aksykabtagen cyloleucel lub którykolwiek inny ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent nie może być poddawany chemioterapii limfodeplecyjnej, która zmniejsza liczbę krwinek białych we krwi (patrz także punkt 3 „Jak stosować lek Yescarta”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Yescarta jest przygotowany z własnych krwinek białych pacjenta i wolno go podawać wyłącznie jemu (stosowanie autologiczne).

U pacjentów, którzy stosowali lek Yescarta, mogą wystąpić nowe rodzaje nowotworów. Pojawiły się doniesienia o wystąpieniu nowotworu, który zaczyna rozwijać się w komórkach krwi, u pacjentów, którzy byli leczeni lekiem Yescarta i podobnymi lekami. Jeśli u pacjenta pojawi się jakikolwiek nowy obrzęk gruczołów (węzłów chłonnych) lub wystąpią zmiany skórne, takie jak nowa wysypka lub guzki, należy zwrócić się do lekarza.

Przed przyjęciem leku Yescarta pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli:

- ma problemy z układem nerwowym (jak np. napady drgawek, udar mózgu lub utrata pamięci),
- ma problemy z nerkami,
- ma małą liczbę komórek krwi (liczba krwinek),
- przeszedł przeszczep komórek macierzystych w ostatnich 4 miesiącach,
- ma problemy z płucami, sercem lub ciśnieniem krwi (niskie lub podwyższone),
- ma objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”.
Ma to miejsce, gdy przeszczepione komórki atakują organizm pacjenta, powodując takie objawy jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka lub krwawe stolce,
- zaobserwował pogorszenie się objawów choroby nowotworowej. Jeśli pacjent ma chłoniaka, może to obejmować gorączkę, uczucie osłabienia, nocne pocenie się, nagłą utratę masy ciała, występuje u niego zakażenie. Zakażenie będzie leczone przed infuzją leku Yescarta,
- jest zakażony wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie ma co do tego pewności), należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Yescarta. Pacjent może wymagać specjalnej opieki lekarskiej w trakcie terapii lekiem Yescarta.

Badania i kontrole

Przed podaniem leku Yescarta lekarz:

- Wykona badanie płuc, serca, nerek oraz ciśnienia krwi.
- Zbada pacjenta, czy nie występują u niego objawy zakażenia lub stanu zapalnego i zadecyduje, czy konieczne jest leczenie przed podaniem leku Yescarta.
- Sprawdzi, czy choroba nowotworowa nie uległa nasileniu.
- Zbada pacjenta pod kątem objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która może wystąpić po przeszczepie. Ma to miejsce, gdy przeszczepione komórki atakują organizm pacjenta, powodując takie objawy jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce.
- Wykona badanie stężenia kwasu moczowego we krwi oraz liczby komórek nowotworowych we krwi pacjenta. Pozwoli to ocenić możliwość wystąpienia choroby zwanej *zespołem rozpadu guza*. Pacjent może otrzymać leki w ramach profilaktyki tej choroby.
- Wykona badanie pod kątem zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B, C lub HIV.
- Sprawdzi, czy pacjent otrzymał szczepionkę w ostatnich 6 miesiącach lub planuje przyjąć szczepionkę w następnych kilku miesiącach.
- Sprawdzi, czy pacjent wcześniej otrzymał lek łączący się z białkiem o nazwie CD19.

W niektórych przypadkach kontynuacja planowanego leczenia lekiem Yescarta może nie być możliwa. Jeśli infuzja leku Yescarta jest opóźniona o ponad 2 tygodnie po otrzymaniu chemioterapii

limfodeplecyjnej, pacjent może wymagać dodatkowej chemioterapii (patrz także punkt 3 „Jak podawany jest lek Yescarta”).

Po podaniu leku Yescarta

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę lub uzyskać natychmiastową pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- dreszcze, skrajne zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszności lub przyspieszone tętno, które mogą być objawami stanu nazywanego *zespołem uwalniania cytokin*. Temperaturę należy mierzyć dwa razy dziennie przez 3 do 4 tygodni po podaniu leku Yescarta. Jeśli temperatura jest wysoka, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza;
- napady drgawek, drżenia lub trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa, utrata przytomności lub zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientacja, zaburzenia równowagi lub koordynacji;
- gorączka (np. temperatura powyżej 38°C), która może być objawem zakażenia;
- skrajne zmęczenie, osłabienie i duszności, które mogą być objawami braku czerwonych krwinek;
- krwawienia i zasinienia, które mogą być objawami zmniejszonej liczby komórek krwi nazywanych płytkami krwi;
- nieostre widzenie, utrata wzroku lub podwójne widzenie, trudności w mówieniu, osłabienie lub niezdolność ruchów rąk lub nóg, zmiana sposobu chodzenia lub zaburzenia równowagi, zmiany osobowości, zmiany w myśleniu, zapamiętywaniu i zorientowaniu prowadzące do stanu splątania (dezorientacji). Wszystkie powyższe objawy mogą wskazywać na ciężką i mogącą zakończyć się śmiercią chorobę mózgu, zwaną postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Objawy te mogą wystąpić po kilku miesiącach od zakończenia leczenia i zwykle rozwijają się powoli, stopniowo, w ciągu kilku tygodni lub miesięcy. Ważne, aby krewni lub opiekunowie pacjenta znali te objawy, ponieważ mogą rozpoznać objawy, których pacjent nie dostrzega.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub nie ma co do tego pewności), należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Lekarz będzie regularnie badał krew pacjenta, ponieważ liczba komórek krwi i innych składników krwi może się zmniejszyć.

Pacjent może zostać poproszony o wpisanie się do rejestru na co najmniej 15 lat, co pozwoli lepiej zrozumieć długoterminowe działania leku Yescarta.

Pacjent nie może być dawcą krwi, narządów, tkanek ani komórek do transplantacji.

Dzieci i młodzież

Leku Yescarta nie wolno stosować u dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Yescarta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przed przyjęciem leku Yescarta należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o przyjmowaniu jakiegokolwiek z leków, które osłabiają układ odpornościowy, takich jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą mieć wpływ na działanie leku Yescarta.

W szczególności pacjentowi nie wolno przyjmować niektórych szczepionek, zwanych żywymi szczepionkami:

- na 6 tygodni przed otrzymaniem krótkiego cyklu chemioterapii (zwanego chemioterapią limfodeplecyjną), która przygotowuje organizm na przyjęcie komórek leku Yescarta;
- w trakcie leczenia lekiem Yescarta;
- po leczeniu, gdy układ odpornościowy się regeneruje.

Pacjent powinien porozmawiać z lekarzem w razie konieczności przyjęcia szczepień.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jest to związane z faktem, że działanie leku Yescarta u kobiet w ciąży lub karmiących piersią nie jest znane i może być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka lub dziecka karmionego piersią.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży po leczeniu lekiem Yescarta, powinna niezwłocznie poradzić się lekarza.
- Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentki zostanie przeprowadzony test ciążowy. Lek Yescarta można podać tylko wówczas, gdy wynik będzie wskazywał, że pacjentka nie jest w ciąży.

Pacjenta powinna omówić ciążę z lekarzem, jeśli otrzymała lek Yescarta.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci mogą odczuwać zmęczenie lub zawroty głowy albo drżenie po przyjęciu leku Yescarta. W związku z tym nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać ciężkich maszyn przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji lub do momentu uzyskania zgody od lekarza.

Lek Yescarta zawiera sól, dimetylosulfotlenek (DMSO) oraz resztkową gentamycynę

Lek ten zawiera 300 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdym worku infuzyjnym. Odpowiada to 15% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie osoby dorosłej.

Lek ten zawiera DMSO oraz resztkową gentamycynę, które mogą powodować silne reakcje alergiczne.

3. Jak podawany jest lek Yescarta

Lek Yescarta będzie zawsze podawany przez fachowy personel medyczny. Podaje się go w postaci kroplówki (infuzji) do żyły (dożylnie).

- Lek Yescarta wytwarza się z własnych białych krwinek pacjenta, dlatego od pacjenta zostaną pobrane komórki w celu przygotowania leku. Lekarz, przy użyciu cewnika umieszczonego w żyłę pacjenta (zabieg zwany leukaferезą), pobierze krew od pacjenta. Z krwi tej oddzielone zostaną niektóre białe krwinki, a pozostała krew powróci do żyły. Może to potrwać od 3 do 6 godzin i może wymagać powtórzenia.
- Uzyskane białe krwinki pacjenta zostaną wysłane do przygotowania leku Yescarta. Zazwyczaj musi minąć od 3 do 4 tygodni, zanim pacjent otrzyma terapię lekiem Yescarta, jednakże czas ten może być różny.

Inne leki, które pacjent będzie otrzymywał przed podaniem leku Yescarta

W ciągu 30 do 60 minut przed podaniem leku Yescarta, pacjent może otrzymać inne leki.

Ma to zapobiec reakcjom związanym z infuzją oraz gorączce. Do leków tych mogą należeć:

- paracetamol,
- leki przeciwhistaminowe, takie jak difenhydramina.

Przed otrzymaniem leku Yescarta podane zostaną inne leki, jak te stosowane w chemioterapii limfodeplecyjnej, które umożliwią namnażanie się w organizmie pacjenta podanych mu z lekiem Yescarta zmodyfikowanych białych krwinek.

Lekarz lub pielęgniarka sprawdzi dokładnie, czy lek jest przeznaczony dla danego pacjenta.

Jak podawany jest lek Yescarta

Lek Yescarta będzie zawsze podawany przez lekarza w kwalifikowanym ośrodku leczniczym.

- Lek Yescarta podawany jest w jednorazowej dawce.

- Lekarz lub pielęgniarka poda lek Yescarta przez cewnik umieszczony w żyłę pacjenta (infuzja dożylna) w jednorazowej infuzji trwającej około 30 minut.
- Lek Yescarta zawiera genetycznie zmodyfikowane białe krwinki pacjenta. W związku z tym pracownicy opieki zdrowotnej prowadzący leczenie podejmą odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic i okularów ochronnych), aby uniknąć możliwości potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych i będą przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego podczas czyszczenia lub usuwania wszelkich materiałów, które miały kontakt z tym lekiem.

Pacjent musi otrzymać infuzję leku Yescarta w kwalifikowanym ośrodku. Pacjent zostanie zwolniony do domu dopiero, gdy lekarz zdecyduje, że jest to dla pacjenta bezpieczne.

Lekarz może zlecić badania krwi w kierunku działań niepożądanych.

Po podaniu leku Yescarta

- Lekarz zaleci, aby przynajmniej przez 7 dni pacjent codziennie zgłaszał się do szpitala, i rozważy, czy nie powinien pozostać w szpitalu przez pierwsze 7 dni po infuzji. Pozwoli to udzielić pomocy w razie wystąpienia działań niepożądanych. Pacjent musi pozostać w pobliżu szpitala, jak zostało ustalone to z lekarzem, przez przynajmniej 2 tygodnie po otrzymaniu leku Yescarta.

Pominięcie wizyty

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub kwalifikowanym ośrodkiem leczenia, aby umówić się na kolejną wizytę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Lek Yescarta może powodować działania niepożądane dotyczące układu odpornościowego lub układu nerwowego. Lek Yescarta może także zwiększać ryzyko wystąpienia zakażenia. Te działania niepożądane mogą być ciężkie lub zagrażające życiu i mogą prowadzić do zgonu.

Jeśli u pacjenta po podaniu leku Yescarta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ pacjent może wymagać natychmiastowego leczenia:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- gorączka, dreszcze, niskie ciśnienie krwi, które może powodować takie objawy jak: zawroty głowy czy uczucie pustki w głowie, szybką czynność serca, nieregularną czynność serca (arytmia), zmniejszoną zawartość tlenu we krwi, co może prowadzić do duszności lub trudności w oddychaniu. Mogą to być objawy ciężkiego stanu zwanego zespołem uwalniania cytokin;
- utrata świadomości lub zmniejszenie poziomu świadomości, splątanie lub dezorganizacja myślenia, utrata pamięci, trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa, trudności ze zrozumieniem mowy z powodu zaburzenia czynności mózgu (encefalopatia). Inne objawy obejmują mimowolne drżenie, nagłe splątanie z pobudzeniem, dezorientację, omamy lub drażliwość (majaczenie), brak energii lub siły, osłabienie mięśni, trudności w poruszaniu się (zaburzenia motoryczne),
- uczucie ciepła, gorączka lub dreszcze, które mogą być objawami zakażenia (w tym zakażenia bakteryjnego lub wirusowego). Zakażenia mogą być spowodowane nieprawidłowo małą liczbą białych krwinek lub małym stężeniem przeciwciał zwanych immunoglobulinami we krwi, które pomagają w zwalczaniu zakażeń.

Inne działania niepożądane wymagające natychmiastowej opieki medycznej są następujące:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- napady drgawek (drgawki, w tym drgawki, które mogą trwać przez dłuższy czas i zagrażać życiu),
- nagłe, niespodziewane zatrzymanie pracy serca (zatrzymanie akcji serca) lub niewydolność serca,
- zakrzepy krwi; objawy mogą obejmować: ból w klatce piersiowej lub górnej części pleców, trudności w oddychaniu, kaszel z krwią lub bolesne skurcze, obrzęk jednej nogi, ciepłą i pociemniałą skórę wokół bolesnego obszaru,
- niezdolność do samodzielnego oddychania (niewydolność oddechowa),
- niewydolność nerek powodująca zatrzymywanie płynów przez organizm,
- nagromadzenie płynu wokół płuc (obrzęk płuc), co może prowadzić do trudności w oddychaniu.

Niezbyst często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- stan ciężkiego ogólnoustrojowego zapalenia; objawy mogą obejmować: gorączkę, wysypkę, powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych;
- opuchlizna mózgu (obrzęk mózgu);
- nieprawidłowa czynność przynajmniej 2 narządów (np. wątroby, płuc oraz nerek) wymagająca leczenia medycznego i (lub) zabiegów w celu przywrócenia prawidłowej czynności narządów.

Inne możliwe działania niepożądane

Zgłaszano następujące inne działania niepożądane leku Yescarta:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (komórek transportujących tlen); objawami mogą być: skrajne zmęczenie z brakiem energii,
- mała liczba komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (małopłytkowość); objawami mogą być: nadmierne lub długotrwałe krwawienie (krwotok) lub zasinienia,
- zmniejszone stężenie sodu lub fosforanów wykazane w badaniach krwi,
- zwiększone stężenie kwasu moczowego lub cukru (glukozy) wykazane w badaniach krwi,
- zmniejszenie apetytu,
- trudności ze snem,
- ból głowy,
- zawroty głowy,
- szybka czynność serca,
- nieregularna czynność serca (arytmia),
- niskie ciśnienie krwi,
- wysokie ciśnienie krwi,
- kaszel,
- nudności, zaparcie, biegunka, ból brzucha, wymioty,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych wykazana w badaniach krwi,
- wysypka skórna lub problemy ze skórą,
- ból mięśni i stawów, ból pleców,
- gromadzenie się płynów w tkankach (obrzęk), co może prowadzić do opuchlizny, zwiększenia masy ciała i zmniejszenia wydalania moczu,
- skrajne zmęczenie.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie grzybicze,
- zaburzenia zdolności krwi do krzepnięcia (koagulopatia); objawami mogą być: nadmierne lub długotrwałe krwawienie (krwotok) lub zasinienia,
- nadwrażliwość z objawami takimi jak: wysypka, pokrzywka, świąd, obrzęk oraz anafilaksja,
- zmniejszone stężenie albumin, potasu lub wapnia wykazane w badaniach krwi,
- odwodnienie,
- zmniejszenie masy ciała,
- lęk,
- zaburzenia nastroju,
- utrata kontroli nad ruchami ciała,

- osłabienie lub niezdolność do poruszania jedną stroną ciała, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności, takich jak jedzenie lub ubieranie się,
- utrata możliwości poruszania mięśniami twarzy,
- ból dłoni lub stóp,
- skurcze mięśni,
- zmiany widzenia, które sprawiają trudności w widzeniu (zaburzenie widzenia),
- zmniejszona zawartość tlenu we krwi,
- płyn wokół płuc (wysięk opłucnowy),
- duszność, trudności w oddychaniu,
- zapalenie błony śluzowej nosa,
- suchota w jamie ustnej, trudności w przełykaniu,
- zwiększone stężenie bilirubiny wykazane w badaniach krwi,
- reakcje związane z infuzją: objawy takie jak zawroty głowy lub omdlenie, uderzenia gorąca, wysypka, świąd, gorączka, duszność lub wymioty, ból brzucha i biegunka,
- ból.

Niezbýt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- porażenie wszystkich czterech kończyn,
- obrzęk rdzenia kręgowego, co może spowodować częściowe lub całkowite porażenie kończyn i tułowia,
- trudności w rozumieniu liczb,
- osłabienie nóg lub rąk,
- rozpad tkanki mięśniowej, który prowadzi do uwolnienia elementów włókien mięśniowych do krwi,
- nowy rodzaj nowotworu, który zaczyna rozwijać się w limfocytach T, rodzaju białych krwinek (wtórny nowotwór złośliwy z limfocytów T).

W razie wystąpienia któregoś z wymienionych powyżej działań niepożądanych, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Nie należy podejmować samodzielnych prób leczenia występujących objawów innymi lekami.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yescarta

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie kasety lub worka do infuzji po „EXP”.

Przechowywać w stanie zamrożonym w temperaturze $\leq -120^{\circ}\text{C}$ do momentu rozmrożenia przed zastosowaniem.

Lek Yescarta może być przechowywany jednorazowo w temperaturze -80°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$) przez okres do 90 dni. Po przechowywaniu w temperaturze -80°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$) lek należy zużyć w ciągu 90 dni lub przed upływem terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Po upływie tych terminów lek trzeba wyrzucić.

Nie zamrażać ponownie.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yescarta

- Substancją czynną leku jest aksykabtagen cytoleucel. Każdy worek do infuzji przeznaczony dla określonego pacjenta zawiera dyspersję limfocytów T CAR+ anty-CD19 w ilości około 68 ml, co zapewnia docelową dawkę wynoszącą 2×10^6 żywych limfocytów T CAR+ anty-CD19/kg.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: Cryostor CS10 (zawiera DMSO), sodu chlorek, albumina ludzka. Patrz punkt 2 „Produkt Yescarta zawiera sól, dimetylosulfotlenek (DMSO) oraz resztkową gentamycynę”.

Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi.

Jak wygląda lek Yescarta i co zawiera opakowanie

Lek Yescarta ma postać klarownej do nieprzezroczystej dyspersji do infuzji o barwie od białej do czerwonej. Jest dostarczany w worku do infuzji zapakowanym pojedynczo w metalowej kasie. Jeden worek do infuzji zawiera około 68 ml dyspersji komórek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne, aby przed podaniem produktu Yescarta przeczytać całą niniejszą instrukcję.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Yescarta musi być transportowany na terenie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Yescarta muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary ochronne), w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Yescarta, należy odkazić, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego.

Przygotowanie przed podaniem

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem Yescarta.
- Nie wolno wyjmować worka do infuzji z produktem Yescarta z metalowej kasety, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek do infuzji z produktem Yescarta z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasety są zgodne z danymi na etykiecie worka do infuzji.
- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek do infuzji nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka do infuzji postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (lub niezwłocznie skontaktować się z firmą Kite).

Rozmrażanie

- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Yescarta w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji, aby rozprowadzić grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka do infuzji. Delikatne ręczne mieszanie powinno doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Yescarta nie wolno myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny w nowym nośniku przed infuzją. Rozmrażanie trwa około 3-5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Yescarta zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin. Infuzję produktu Yescarta trzeba jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia.

Podanie

- NIE używać filtra do deplecji leukocytów.
- Produkt musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza (lekarzy) z doświadczeniem w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych i przeszkolonego (przeszkolonych) w podawaniu produktu Yescarta i postępowaniu u pacjentów leczonych tym produktem.
- Należy upewnić się, że dla każdego pacjenta dostępna jest co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy przed infuzją i podczas rekonwalescencji. Szpitale powinny mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od uprzedniego podania każdej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji

Leków, w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

- Tożsamość pacjenta musi być zgodna z danymi identyfikacyjnymi pacjenta umieszczonymi na worku do infuzji.
- Produkt Yescarta jest przeznaczony tylko do stosowania autologicznego.
- Produkt Yescarta należy bezwzględnie podać w ciągu trwającej 30 minut infuzji dożylną metodą grawitacyjną lub przy użyciu objętościowej pompy infuzyjnej, korzystając z zestawu do infuzji niezawierającego lateksu, bez filtra do deplekcji leukocytów.
- Należy delikatnie masować worek do infuzji podczas infuzji produktu Yescarta, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego. Należy koniecznie podać całą zawartość worka do infuzji.
- Zestaw do infuzji należy bezwzględnie przepłukać przed infuzją i po infuzji jałowym roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodu/ml). Po infuzji całej objętości produktu Yescarta worek do infuzji trzeba przepłukać używając od 10 do 30 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie całej zawartości pierwszego zestawu), aby upewnić się, że pacjentowi podano jak największą liczbę komórek.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Yescarta, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed usunięciem produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Yescarta (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.