

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Yescarta (aksikabtagenciloleucel) er et genmodifisert autologt cellebasert preparat som inneholder T-celler transduert *ex vivo* ved hjelp av en retroviral vektor som uttrykker en anti-CD19-kimær antigenreseptor (CAR), som omfatter et murint anti-CD19-enkjedet variabelt fragment (ScFv) forbundet med CD28 kostimulerende domene og CD3-zeta signaleringsdomene.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikk infusjonspose med Yescarta inneholder aksikabtagenciloleucel ved en batchavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke en anti-CD19-kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). Legemidlet er pakket i én infusjonspose som til sammen inneholder en celledispersjon til infusjon med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (område: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med maksimalt 2×10^8 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i en kryokonserverende oppløsning.

Hver infusjonspose inneholder ca. 68 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver infusjonspose med Yescarta inneholder 300 mg natrium og 3,4 ml dimetylsulfoksid (DMSO). Yescarta kan inneholde restmengder av gentamicin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Klar til ugjennomsiktig, hvit til rød dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Yescarta er indisert til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Yescarta er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Yescarta er indisert til behandling av voksne pasienter med r/r follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Yescarta skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer kvalifisert for administrasjon og håndtering av pasienter behandlet med legemidlet.

Ved cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) skal minst én dose av tocilizumab og nødutstyr være tilgjengelig før infusjon av Yescarta. Det kvalifiserte behandlingssenteret skal ha tilgang til en ytterligere dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab være tilgjengelig før infusjon.

Dosering

Yescarta er beregnet på autolog bruk (se pkt. 4.4).

Behandlingen består av en enkeltdose for infusjon som inneholder en infusjonsvæske, dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én infusjonspose. Måldosen er 2×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (innenfor et område på $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med maksimalt 2×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler for pasienter som veier 100 kg eller mer.

Tilgjengeligheten av Yescarta må bekreftes før oppstart av lymfodepleterende regime.

Forberedende behandling (lymfodepleterende kjemoterapi)

- Et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m² gitt intravenøst og fludarabin 30 mg/m² gitt intravenøst må administreres før infusjon av Yescarta. Anbefalte dager er på dag 5, 4 og 3 før infusjon av Yescarta.

Premedisinering

- Det anbefales at premedisinering med paracetamol 500-1000 mg gitt oralt og difenhydramin 12,5-25 mg gitt intravenøst eller oralt, eller tilsvarende legemidler, administreres omtrent 1 time før infusjonen av Yescarta for å redusere risikoen for en infusjonsreaksjon.
- Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Overvåkning

- Pasientene må overvåkes daglig de første 7 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på potensielt CRS, nevrologiske hendelser og annen toksisitet. Leger kan vurdere sykehusinnleggelse de første 7 dagene eller ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller nevrologiske hendelser.
- Etter de første 7 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.
- Pasientene må oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.

Spesielle populasjoner

Pasienter med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon

Det finnes begrenset klinisk erfaring hos pasienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infeksjon.

Eldre

Ingen dosejustering kreves hos pasienter ≥ 65 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Yescarta hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Yescarta skal administreres ved intravenøs infusjon.

Yescarta må ikke utsettes for bestråling. Et filter til leukoreduksjon må ikke brukes.

Før administrasjon skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på infusjonsposen og kassetten med Yescarta.

Administrering

- Et filter til leukoreduksjon må ikke brukes.
- Tocilizumab og akuttutstyr må være tilgjengelig før infusjon og i overvåkningsperioden. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab være tilgjengelig før infusjon.
- Yescarta er kun beregnet til autolog bruk. Det må bekreftes at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på infusjonsposen med Yescarta.
- Når slangene er skylt, må alt innholdet i infusjonsposen med Yescarta infunderes i løpet av 30 minutter ved enten gravitasjon eller en peristaltisk pumpe.

Mer informasjon om klargjøring, administrasjon, tiltak som skal iverksettes ved utilsiktet eksponering, og destruksjon av Yescarta finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor gentamicin (mulig spor av reststoff).

Kontraindikasjoner for lymfodepleterende kjemoterapi må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avansert terapi skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, batchnummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Autolog bruk

Yescarta er kun indisert til autolog bruk og må ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Før infusjon må det kontrolleres at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på infusjonsposen og kassetten med Yescarta. Yescarta skal ikke administreres dersom informasjonen på den pasientspesifikke infusjonsposen og kassetetiketten ikke samsvarer med pasientens identitet.

Generelt

Advarsler og forsiktighetsregler ved lymfodepleterende kjemoterapi må tas i betraktning.

Grunner til å utsette behandlingen

På grunn av risikoene som er forbundet med Yescarta-behandling, må infusjon utsettes hvis en pasient har en av følgende tilstander:

- Pågående alvorlige bivirkninger (spesielt lungereaksjoner, hjertereaksjoner eller hypotensjon), inkludert fra tidligere kjemoterapi.
- Aktiv ukontrollert infeksjon.
- Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD).

I noen tilfeller kan behandlingen utsettes etter administrering av det lymfodepleterende kjemoterapiregimet. Hvis infusjonen utsettes i mer enn 2 uker etter at pasienten har fått lymfodepleterende kjemoterapi, må lymfodepleterende kjemoterapi administreres på nytt (se pkt. 4.2).

Overvåking etter infusjon

Pasientene må overvåkes daglig de første 7 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på potensiell CRS, nevrologiske hendelser og annen toksisitet. Leger kan vurdere sykehusinnleggelse i de første 7 dagene eller ved første tegn eller symptom på CRS og/eller nevrologiske hendelser. Etter de 7 første dagene etter infusjon skal pasienten overvåkes etter legens skjønn.

Pasientene må oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon og søke umiddelbar legehjelp ved tegn eller symptomer på CRS eller nevrologiske bivirkninger. Vitale tegn og organfunksjon må overvåkes i henhold til reaksjonens alvorlighetsgrad.

Overføring av et infeksiose agens

Selv om Yescarta er testet for sterilitet og mykoplasma, finnes det en risiko for overføring av infeksiose agens. Helsepersonell som administrerer Yescarta må derfor overvåke pasienter for tegn og symptomer på infeksjon etter behandling, og sette i gang behandling om nødvendig.

Serologisk testing

Screening for HBV, HCV og hiv må utføres før høsting av celler til produksjon av Yescarta (se pkt. 4.2).

Donasjon av blod, organer, vev og celler

Pasienter som behandles med Yescarta, må ikke donere blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Samtidig sykdom

Pasienter med aktiv sykdom i sentralnervesystemet (CNS) eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon er sannsynligvis mer utsatt for konsekvensene av bivirkningene beskrevet nedenfor, og krever spesiell oppmerksomhet.

Primært CNS-lymfom

Det finnes ingen erfaring med bruk av Yescarta hos pasienter med primært CNS-lymfom. Derfor har risiko/nytte-forholdet av Yescarta ikke blitt fastslått hos denne populasjonen.

Cytokinfrikingssyndrom (CRS)

Nesten alle pasientene opplevde en viss grad av CRS. Alvorlig CRS, inkludert livstruende og dødelige reaksjoner, var svært vanlig med Yescarta, og oppsto 1 til 12 dager etter infusjon i ZUMA-1 og ZUMA-7, og 1 til 11 dager i ZUMA-5 (se pkt. 4.8). CRS håndteres etter legens skjønn ut fra pasientens kliniske tilstand og i henhold til behandlingsalgoritmene for CRS oppgitt i tabell 1. Behandling basert på interleukin-6 (IL-6)-reseptorhemmer, slik som tocilizumab, har blitt administrert ved moderat og alvorlig CRS forbundet med Yescarta.

Diagnosen CRS krever at man utelukker andre årsaker til systemisk inflammatorisk respons, inkludert infeksjon.

Behandling av cytokinfrikingssyndrom assosiert med Yescarta

Minst én dose per pasient av tocilizumab, en interleukin 6 (IL 6)-reseptorhemmer, må være tilgjengelig for administrasjon før Yescarta-infusjon. Det kvalifiserte behandlingssenteret må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må behandlingssenteret ha tilgang til egnede alternative tiltak i stedet for tocilizumab for å behandle CRS.

Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre noen av CRS-symptomene som pasienter som får Yescarta opplever. Disse inkluderer bruk av tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider ved moderat, alvorlig og livstruende CRS som oppsummert i tabell 1. Pasienter som opplever CRS av grad 2 eller høyere (f.eks. hypotensjon, som ikke responderer på væsker, eller hypoksi som krever oksygentilskudd) må overvåkes med kontinuerlig hjertetelemetri og pulsoksymetri. Hos pasienter som opplever alvorlig CRS, vurderes utføring av ekkokardiogram for å vurdere hjertefunksjonen. Ved alvorlig eller livstruende CRS, vurderes symptomatisk intensivbehandling.

Yescarta må ikke administreres til pasienter med aktive infeksjoner eller inflammatorisk sykdom før disse tilstandene er over.

CRS har vært forbundet med terminal organdysfunksjon (f.eks. i lever, nyre, hjerte og lunge). I tillegg kan forverring av underliggende organsykdom oppstå i forbindelse med CRS. Pasienter med medisinsk signifikant hjertedysfunksjon må behandles i henhold til standard intensivbehandling og tiltak som ekkokardiografi skal vurderes.

Evalueringsmed tanke på hemofagocytisk lymfohistiocytose/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS) skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS.

Yescarta fortsetter å ekspandere og foreligge etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider. Tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister anbefales ikke til behandling av Yescarta-relatert CRS.

Tabell 1: Gradering av CRS og behandlingsveiledning

CRS-grad^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomene krever symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, fatigue, hodepine, myalgi, uvelhet).	Behandles som grad 2 dersom ingen bedring etter 24 timer.	N/A
Grad 2 Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon. Oksygenbehov lavere enn 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som responderer på væsker eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet ^b .	Administrer tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov dersom pasienten ikke responderer på intravenøse væsker eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser hvis det ikke er noen klinisk bedring av tegn og symptomer på CRS. Ved manglende respons på den andre eller senere doser av tocilizumab, vurder andre tiltak for behandling av CRS.	Behandles som grad 3 dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab.
Grad 3 Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon. Oksygenbehov større enn eller lik 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som krever høy dose av eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt.	Som grad 2	Administrer metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to ganger daglig eller tilsvarende deksametason (f.eks 10 mg intravenøst hver 6. time). Fortsett med kortikosteroider til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping. Behandles som grad 4 (nedenfor), hvis det ikke er noen bedring.
Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for respirator eller kontinuerlig venovenøs hemodialyse eller grad 4 organtoksisitet (ekskludert transaminitt).	Som grad 2	Administrer metylprednisolon 1000 mg intravenøst daglig i 3 dager. Ved bedring behandles det som ovenfor. Vurder andre immunsuppressiva dersom ingen bedring eller ved forverret tilstand.

N/A = ikke tilgjengelig/ikke relevant

(a) Lee et al 2014

(b) Se tabell 2 for behandling av neurologiske bivirkninger

(c) Se preparatomtalen for tocilizumab for nærmere detaljer

Nevrologiske bivirkninger

Alvorlige neurologiske bivirkninger, også kalt immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), er blitt observert som svært vanlige hos pasienter behandlet med Yescarta, og kan være livstruende eller dødelige. Median tid til debut var 6 dager (område: 1 til 133 dager) i ZUMA-1 og ZUMA-7, og 7 dager (område: 1 til 177 dager) i ZUMA-5 etter infusjon med Yescarta (se pkt. 4.8). Pasienter med tidligere CNS-sykdommer som krampeanfallet eller cerebrovaskulær iskemi kan ha økt risiko. Dødelige og alvorlige tilfeller av cerebralt ødem er rapportert hos pasienter behandlet med Yescarta. Pasientene må overvåkes for tegn og symptomer på neurologiske bivirkninger (tabell 2).

Pasienter som opplever neurologisk toksisitet/ICANS av grad 2 eller høyere må overvåkes med kontinuerlig hjerteteleometri og pulsoksymetri. Symptomatisk intensivbehandling må gis ved alvorlig eller livstruende neurologisk toksisitet/ICANS. Ikke-sederende antiepileptika skal overveies som klinisk indisert ved bivirkninger av grad 2 eller høyere. Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre de neurologiske bivirkningene hos pasienter som får Yescarta. Disse inkluderer bruk av

tocilizumab (ved samtidig CRS) og/eller kortikosteroider ved moderat, alvorlig eller livstruende CRS, som oppsummert i tabell 2.

Tabell 2: Gradering av nevrologiske bivirkninger/ICANS og behandlingsveiledning

Vurdering av grad	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 2	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab, administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time dersom det ikke allerede tas andre kortikosteroider. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping.	Administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping.
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	
Grad 3	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Administrer i tillegg deksametason 10 mg intravenøst sammen med første dose av tocilizumab og gjenta hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping.	Administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping .
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	
Grad 4	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Administrer 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig sammen med første dose av tocilizumab, og fortsett med 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig i ytterligere 2 dager. Ved bedring behandles det som ovenfor. Dersom ingen bedring, vurder 1000 mg metylprednisolon intravenøst 3 ganger daglig eller alternativ behandling^a	Administrer 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig i 3 dager. Ved bedring behandles det som ovenfor. Dersom ingen bedring, vurder 1000 mg metylprednisolon intravenøst 3 ganger daglig eller alternativ behandling.^a
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	

a. Alternativ behandling inkluderer (men er ikke begrenset til): anakinra, siltuksimab, ruksolitinib, cyklofosfamid, IVIG og ATG

Infeksjoner og febril nøytropeni

Alvorlige infeksjoner er blitt observert som svært vanlige med Yescarta (se pkt. 4.8). Hos immunsupprimerte pasienter er det rapportert om livstruende og dødelige opportunistiske infeksjoner, inkludert spredte soppinfeksjoner.

Pasientene må overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før, under og etter infusjon med Yescarta, og behandles hensiktsmessig. Profylaktiske antimikrobielle legemidler skal administreres i henhold til institusjonens standard retningslinjer.

Febril nøytropeni er blitt observert hos pasienter etter Yescarta-infusjon (se pkt. 4.8) og kan oppstå sammen med CRS. Ved eventuell febril nøytropeni skal infeksjon vurderes og behandles med bredspektret antibiotika, væsker og annen symptomatisk behandling som indisert medisinsk.

Reaktivering av virus

HBV-reaktivering, som i noen tilfeller fører til fulminant hepatitt, leversvikt og død, kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler mot B-celler.

Reaktivering av John Cunningham (JC)-virus, som fører til progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Yescarta og som tidligere også har fått behandling med andre immunsuppressive medikamenter. Det har blitt rapportert tilfeller med dødelig utgang. Muligheten for PML bør vurderes hos immunsupprimerte pasienter med nylig oppståtte, eller forverrede nevrologiske symptomer, og egnede diagnostiske evalueringer bør utføres.

Andre livstruende og dødelige tilfeller av viral reaktivering med HHV-6 er rapportert.

Langvarig cytopeni

Pasienter kan ha cytopeni i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon av Yescarta og må behandles i henhold til standard retningslinjer. Langvarig cytopeni av grad 3 eller høyere var svært vanlig etter infusjon med Yescarta og inkluderte trombocytopeni, nøytropeni og anemi. Pasientens blodbilde må overvåkes etter infusjon med Yescarta.

Hypogammaglobulinemi

B-celleaplasti som fører til hypogammaglobulinemi kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med Yescarta. Hypogammaglobulinemi har svært ofte blitt observert hos pasienter som behandles med Yescarta (se pkt. 4.8). Hypogammaglobulinemi gjør pasientene mer utsatt for infeksjoner. Immunoglobulinnivåene skal overvåkes etter behandling med Yescarta og det skal tas forholdsregler for infeksjon, antibiotikaprofylakse og immunoglobulinerstatning ved tilbakevendende infeksjoner og må tas i henhold til standard retningslinjer.

Overfølsomhetsreaksjoner

Allergiske reaksjoner kan forekomme ved infusjon av Yescarta. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, kan skyldes DMSO eller rester av gentamicin i Yescarta.

Sekundære maligniteter

Pasienter som behandles med Yescarta kan utvikle sekundære maligniteter. Pasientene skal overvåkes for sekundære maligniteter resten av livet. I tilfelle en sekundær malignitet med T-celleopphav oppstår, skal produsenten kontaktes for å få instruksjoner om pasientprøver som skal innhentes for testing.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorlig, har av og til blitt observert. For å minimere risikoen for TLS skal pasienter med forhøyet urinsyre eller høy tumorbelastning få allopurinol, eller en alternativ profylakse før Yescarta-infusjon. Tegn og symptomer på TLS må overvåkes og hendelser håndteres i henhold til standard retningslinjer.

CD19-negativ sykdom

Det finnes begrenset erfaring med Yescarta hos pasienter som er eksponert for tidligere CD19-rettet behandling. Yescarta anbefales ikke hvis pasienten har hatt tilbakefall med CD19-negativ sykdom etter tidligere anti-CD19-behandling.

Det er begrensede tilgjengelige data om CD19-negative pasienter behandlet med Yescarta, og det er mulig at CD19-negative pasienter kan ha mindre nytte sammenlignet med CD19-positive pasienter. Pasienter med CD19-negativ status ved immunhistokjemi kan fortsatt uttrykke CD19 og har blitt vist å

ha nytte av behandling med Yescarta. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med behandling av CD19-negative pasienter med Yescarta bør vurderes.

Langsiktig oppfølging

Det forventes at pasienter registrerer seg i et register, for bedre forståelse av langtidssikkerheten og effekten av Yescarta.

Hjelpestoffer (natrium)

Dette legemidlet inneholder 300 mg natrium per infusjonspose. Dette tilsvarer 15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Yescarta.

Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider kan påvirke virkningen av Yescarta. Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales derfor ikke før infusjon (se pkt. 4.2).

Administrering av kortikosteroider i henhold til retningslinjene for toksisitetshåndtering påvirker ikke CAR T-cellenes ekspansjon og persistens.

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende virale vaksiner under eller etter behandling med Yescarta er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende vaksiner i minst 6 uker før start av lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Yescarta og til immun gjenvinning etter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatus hos fertile kvinner må undersøkes før oppstart av behandling med Yescarta.

Se preparatomtalen for den lymfodepleterende kjemoterapien angående informasjon om behovet for sikker prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi anbefalinger med hensyn til hvor lenge prevensjon må brukes etter behandling med Yescarta.

Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Yescarta hos gravide kvinner. Ingen reproduksjons- eller utviklingstoksisitetsstudier hos dyr er blitt utført med Yescarta, for å vurdere om det kan forårsake fosterskader ved bruk hos gravide kvinner (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om Yescarta kan overføres til fosteret. Basert på virkningsmekanismen kan de transfekterte cellene, dersom de passerer placenta, forårsake fostertoksitet inkludert B-cellelymfocytopeni. Yescarta er derfor ikke anbefalt hos kvinner som er gravide eller hos kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner må informeres om de potensielle risikoene for fosteret. Graviditet etter Yescarta-behandling må diskuteres med behandlende lege.

Måling av immunoglobulinnivåer og B-celler hos nyfødte av mødre behandlet med Yescarta må vurderes.

Amming

Det er ukjent om Yescarta blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overført til spedbarn som ammes. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Kvinner som ammer må informeres om den mulige risikoen for spedbarn som ammes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Yescarta skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige kliniske data om effekten av Yescarta på fertilitet. Effekter på fertilitet hos hanner og hunner er ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yescarta har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for nevrologiske hendelser, inkludert endret mental status eller krampeanfall, må pasienter avstå fra å kjøre bil eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i minst 8 uker etter infusjon eller til nevrologiske bivirkninger er opphørt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdataene beskrevet i dette avsnittet, er fra totalt 397 voksne pasienter behandlet med Yescarta i tre pivotale kliniske multisenterstudier (ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7) og etter markedsføring. Bivirkninger er uønskede hendelser fra pivotale kliniske studier og etter markedsføring, medisinsk vurdert at med rimelighet kan tilskrives aksikabtagenciloleucel.

Residivert eller refraktært DLBCL, PMBCL OG DLBCL med opphav i follikulært lymfom etter to eller flere linjer med systemisk behandling

Sikkerhetsdata fra ZUMA-1 gjenspeiler eksponering for Yescarta i en fase I/II-studie hvor 108 pasienter fikk CAR-positive T-celler basert på en anbefalt dose som var vektbasert. Dataene som er beskrevet er fra den 54 måneders oppfølgingsanalysen hvor median faktisk oppfølgingsvarighet var 23,5 måneder (område: 0,3 til 68,2 måneder).

De mest signifikante og hyppigste bivirkningene var CRS (93 %), encefalopati (60 %) og infeksjoner (40 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 51 % av pasientene. De vanligste (≥ 5 %) alvorlige bivirkningene inkluderte encefalopati (22 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (15 %), bakterieinfeksjoner (6 %), virusinfeksjon (6 %), febril nøytropeni (5 %) og feber (5 %).

De vanligste (≥ 5 %) ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte encefalopati (31 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (19 %), CRS (11 %), bakterieinfeksjoner (9 %), delirium (6 %), hypertensjon (6 %), hypotensjon (6 %), økte transminaser (6 %) og virusinfeksjon (6 %). De vanligste hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte lymfopeni (99 %), leukopeni (96 %), nøytropeni (94 %), anemi (65 %) og trombocytopeni (56 %).

DLBCL og HGBL som er residivert innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktær overfor, førstelinje kjemoimmunterapi

Sikkerhetsdata fra ZUMA-7 gjenspeiler eksponering for Yescarta i en fase III-studie hvor 170 pasienter fikk CAR-positive T-celler basert på en anbefalt dose som var vektbasert. Dataene som er beskrevet er fra en analyse hvor median faktisk oppfølgingsvarighet var 23,2 måneder (område: 1,5 til 41,3 måneder).

De mest signifikante og hyppigste bivirkningene var CRS (92 %), encefalopati (49 %) og infeksjoner (45 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 54 % av pasientene. De vanligste (≥ 5 %) alvorlige bivirkningene inkluderte CRS (17 %), encefalopati (16 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (8 %), feber (6 %) og virusinfeksjon (5 %).

De vanligste (≥ 5 %) ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte encefalopati (19 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (8 %), CRS (6 %) og bakterieinfeksjon (5 %). De vanligste hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte lymfopeni (99 %), leukopeni (95 %), nøytropeni (94 %), anemi (41 %) og trombocytopeni (26 %).

Follikulært lymfom etter tre eller flere linjer med systemisk behandling

Sikkerhetsdata fra ZUMA-5 gjenspeiler eksponering for Yescarta i en fase II-studie hvor 119 pasienter med residivert/refraktært FL fikk CAR-positive T-celler basert på en anbefalt dose som var vektbasert. Dataene som er beskrevet er fra den 24 måneders oppfølgingsanalysen hvor median faktisk oppfølgingsvarighet var 25,9 måneder (område: 0,3 til 44,3 måneder).

De mest signifikante og hyppigste bivirkningene var CRS (77 %), infeksjoner (59 %) og encefalopati (47 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 45 % av pasientene. De vanligste (≥ 5 %) alvorlige bivirkningene inkluderte encefalopati (16 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (12 %), CRS (12 %) og bakterieinfeksjon (5 %).

De vanligste (≥ 5 %) ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte encefalopati (14 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (11 %), CRS (6 %) og bakterieinfeksjon (5 %). De vanligste hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte lymfopeni (99 %), leukopeni (94 %), nøytropeni (92 %), trombocytopeni (34 %) og anemi (33 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger beskrevet i dette avsnittet ble identifisert hos pasienter eksponert for Yescarta i ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) og ZUMA-7 (n = 170) og fra rapporter etter markedsføring. Bivirkningene er presentert etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger identifisert med Yescarta*

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
	Svært vanlige	Uspesifiserte patogeninfeksjoner Virusinfeksjon Bakterieinfeksjon
	Vanlige	Soppinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Svært vanlige	Febril nøytropeni [#] Nøytropeni [#] Lymfopeni [#] Leukopeni [#] Anemi [#] Trombocytopeni [#]
	Vanlige	Koagulopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Svært vanlige	Cytokinfrigjøringssyndrom Reduserte immunglobuliner ^b
	Vanlige	Overfølsomhet

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkninger
	Mindre vanlige	Hemofagocytisk lymfocytose**
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
	Svært vanlige	Hyponatremi [#] Hypofosfateri [#] Hyperurikemi ^{###} Hyperglykemi [#] Nedsatt appetitt ^c
	Vanlige	Hypokalemi [#] Hypokalsemi [#] Hypoalbuminemi [#] Dehydrering ^d Vekttap
Psykiatriske lidelser		
	Svært vanlige	Delirium ^e Søvnløshet
	Vanlige	Angst Affektiv lidelse ^f
Nevrologiske sykdommer		
	Svært vanlige	Encefalopati ^g Tremor ^h Hodepine ⁱ Svimmelhet ^j
	Vanlige	Ataksi ^k Krampeanfoll, inkludert status epilepticus Hemiparese Ansiktsparalyse ^l Perifer nevropati ^m Myokloni
	Mindre vanlige	Kvadrilegi Ryggmargssødem Myelitt Dyskalkuli
Øyesykdommer		
	Vanlige	Synssvekkelse ⁿ
Hjertesykdommer		
	Svært vanlige	Takykardi ^o Arytmi ^p
	Vanlige	Hjertestans Hjertesvikt ^q
Karsykdommer		
	Svært vanlige	Hypotensjon ^r Hypertensjon
	Vanlige	Trombose ^s
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	Svært vanlige	Hoste ^t
	Vanlige	Respirasjonssvikt ^u Hypoksi ^v Pleuravæske Lungeødem Dyspne ^w Nesebetennelse ^x
Gastrointestinale sykdommer		
	Svært vanlige	Oppkast Diare ^y Forstoppelse Magesmerter ^z Kvalme
	Vanlige	Dysfagi ^{***} Munntørhet ^{aa}

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleveier		
	Svært vanlige	Økte transaminaser ^{bb}
	Vanlige	Hyperbilirubinemi ^{cc}
Hud- og underhudssykdommer		
	Svært vanlige	Utslett ^{dd}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
	Svært vanlige	Motorisk dysfunksjon ^{ee} Muskel- og skjelettsmerter ^{ff}
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier		
	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon ^{gg}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Svært vanlige	Feber ^{hh} Ødem ⁱⁱ Fatigue ^{jj} Frysninger
	Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon Smerter
	Mindre vanlige	Flerorgansvikt

* Bivirkninger ble identifisert fra en samlet analyse av 397 voksne pasienter behandlet med Yescarta i ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7 og etter markedsføring

** Hematofagocytisk lymfohistiocytose er rapportert i forbindelse med CRS

*** Hyperurikemi ble identifisert fra en samlet analyse av 227 voksne pasienter behandlet med Yescarta i ZUMA-1 og ZUMA-5

**** Dysfagi er rapportert ved samtidig nevrologisk toksisitet og encefalopati

Frekvens basert på grad 3 eller høyere laboratorieparameter

- Koagulopati inkluderer koagulopati, redusert fibrinogen i blodet, økt fibrinogen i blodet, disseminert intravaskulær koagulasjon, hypofibrinogenemi, økt internasjonalt normalisert ratio, redusert protrombinnivå, forlenget protrombintid
- Lave immunglobuliner inkluderer lavt immunglobulin G i blodet, hypogammaglobulinemi
- Nedsatt appetitt inkluderer nedsatt appetitt, hypofagi
- Dehydrering inkluderer dehydrering, hypovolemi
- Delirium inkluderer delirium, agitasjon, vrangforestillinger, desorientering, hallusinasjon, rastløshet
- Affektiv lidelse inkluderer impulsiv atferd, humørforandringer, depresjon, panikkanfall
- Encefalopati inkluderer encefalopati, agrafi, endret bevissthetstilstand, amnesi, afasi, afoni, apraksi, kognitiv lidelse, forvirringstilstand, nedsatt bevissthetsnivå, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgrafi, dyskinesi, dyspraksi, hypersomni, immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), letargi, leukoencefalopati, tap av bevissthet, hukommelsessvikt, mental svekkelse, endringer i mental status, metabolsk encefalopati, nevrotoksisitet, sakte tale, somnolens, taleforstyrrelse, stupor, toksisk encefalopati
- Tremor inkluderer tremor, hodetittubasjon
- Hodepine inkluderer hodepine, ubehag i hodet, spenningshodepine
- Svimmelhet inkluderer svimmelhet, postural svimmelhet, presynkope, synkope, vertigo
- Ataksi inkluderer ataksi, balanseforstyrrelse, gangforstyrrelse
- Ansiktslammelse inkluderer ansiktslammelse, ansiktsparese
- Perifer nevropati inkluderer perifer nevropati, allodyni, cervikal radikulopati, hyperestesi, hypoestesi, lumbal radikulopati, parestesi, perifer sensorisk nevropati, peroneal nerveparese
- Synssvekkelse inkluderer synssvekkelse, hemianopi, tåkesyn, redusert synsskarphet
- Takykardi inkluderer takykardi, posturalt ortostatisk takykardisyndrom, sinustakykardi
- Arytmi inkluderer arytmi, atrieflimmer, atrieflutter, atrioventrikulær blokk, bradykardi, høyre grenblokk, forlenget QT på elektrokardiogram, ekstrasystoler, økt hjerterefrekvens, uregelmessig hjerterefrekvens, sinusbradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, ventrikulær arytmi, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi
- Hjertesvikt inkluderer hjertesvikt, akutt venstre ventrikkelsvikt, redusert ejeksjonsfraksjon, stresskardiomyopati
- Hypotensjon inkluderer hypotensjon, kapillærlekkasjesyndrom, diastolisk hypotensjon, hypoperfusjon, ortostatisk hypotensjon
- Trombose inkluderer trombose, trombose i vena axillaris, trombose i vena brachiocephalica, dyp venetrombose, okklusjon i implantat, embolisme, trombose i vena jugularis, perifer embolisme, perifert iskemi, lungeembolisme, miltenetrombose, trombose i implantat
- Hoste inkluderer hoste, produktiv hoste, hostesyndrom i øvre luftveier
- Respirasjonssvikt inkluderer respirasjonssvikt, akutt respirasjonssvikt
- Hypoksi inkluderer hypoksi, redusert oksygenmetning
- Dyspné inkluderer dyspné, anstrengelsesdyspné
- Nesebetennelse inkluderer allergisk rhinitt, rhinoré
- Diaré inkluderer diaré, kolitt, enteritt
- Magesmerter inkluderer magesmerter, ubehag i magen, smerter i nedre mageregion, smerter i øvre mageregion, ømhet i magen, dyspepsi, epigastrisk ubehag
- Munntørhet inkluderer munntørhet, leppetørhet

- bb. Økte transaminaser inkluderer økte transaminaser, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt leverenzyim, hypertransaminasemi
- cc. Økt hyperbilirubinemi inkluderer hyperbilirubinemi, økt bilirubin i blodet
- dd. Utslett inkluderer utslett, utslett på applikasjonsstedet, dermatitt, allergisk dermatitt, bulløs dermatitt, erytem, kløe, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, pruritøst utslett, pustuløst utslett, urtikaria
- ee. Motorisk dysfunksjon inkluderer motordysfunksjon, ufrivillige muskelsammentrekninger, muskelstivhet, muskelkramper, muskelpastisitet, muskelstrekk, muskelstramhet, muskelrykninger, muskelsvakhet
- ff. Muskel- og skjelettsmerter inkluderer muskel- og skjelettsmerter, artralgi, artritt, rygg smerter, bensmerter, flanksmerter, lyskesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, myalgi, nakkesmerter, osteoartritt, smerter i ekstremitetene
- gg. Nedsatt nyrefunksjon inkluderer akutt nyreskade, økt kreatinin i blodet, nyresvikt
- hh. Feber inkluderer hypertermi, pyreksi
- ii. Ødem inkluderer ødem, ansiktsødem, generalisert ødem, lokalisert ødem, genitalt ødem, perifert ødem, perifer opphovning, opphovning
- jj. Fatigue inkluderer fatigue, asteni, redusert aktivitet, malaise

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

I ZUMA-1 og ZUMA-7 oppsto CRS hos 92 % av pasientene. Åtte prosent (8 %) av pasientene opplevde CRS av grad 3 eller høyere (alvorlig, livstruende og dødelige). Median tid til utbrudd var 3 dager (område: 1 til 12 dager), og median varighet var 7 dager (område: 2 til 58 dager). Nittini prosent (99 %) av pasientene ble friske av CRS. Ingen CRS ble rapportert av pasienter behandlet med standardbehandling (*standard-of-care therapy*, SOCT) i ZUMA-7.

I ZUMA-5 oppsto CRS hos 77 % av pasientene. Seks prosent (6 %) av pasientene opplevde CRS av grad 3 eller høyere (alvorlig, livstruende og dødelige). Median tid til utbrudd var 4 dager (område: 1 til 11 dager), og median varighet var 6 dager (område: 1 til 27 dager). Nittini prosent (99 %) av pasientene ble friske av CRS.

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) som kan være forbundet med CRS inkluderte pyreksi (89 %), hypotensjon (50 %), takykardi (47 %), frysninger (30 %) og hypoksi (24 %). Alvorlige bivirkninger som kan knyttes til CRS inkluderte pyreksi (12 %), hypotensjon (5 %), hypoksi (3 %), arytmi (3 %), hjertesvikt (2 %), fatigue (2 %), hodepine (2 %), takykardi (2 %), hjertestans (1 %), dyspné (1 %) og takypné (1 %). Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Nevrologiske bivirkninger

I ZUMA-1 og ZUMA-7 oppsto nevrologiske bivirkninger hos 63 % av pasientene. Tjuefem prosent (25 %) av pasientene opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlig eller livstruende). Nevrologiske toksisiteter oppsto i løpet av de første 7 dagene etter infusjonen for 75 % av pasientene. Median tid til utbrudd var 6 dager (område: 1 til 133 dager). Median varighet var 10 dager, og bedring inntraff innen 3 uker for 66 % av pasientene etter infusjon.

I ZUMA-5 oppsto nevrologiske bivirkninger hos 57 % av pasientene. Seksten prosent (16 %) av pasientene opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlig eller livstruende). Nevrologiske toksisiteter oppsto i løpet av de første 7 dagene etter infusjonen for 65 % av pasientene. Median tid til utbrudd var 7 dager (område: 1 til 177 dager). Median varighet var 14 dager, og bedring inntraff innen 3 uker for 60 % av pasientene etter infusjon.

De vanligste (≥ 5 %) nevrologiske bivirkningene inkluderte encefalopati (51 %), tremor (28 %) og delirium (14 %). Alvorlige nevrologiske bivirkninger rapportert hos pasienter inkluderte encefalopati (18 %), tremor (2 %), delirium (2 %), hemiparese (1 %) og krampeanfallet (1 %). I ZUMA-7 ble encefalopati og tremor rapportert hos 49 % og 25 % av pasientene behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 8 % og 1 % behandlet med standardbehandling.

Andre nevrologiske bivirkninger ble rapportert sjeldnere i kliniske studier og omfattet dysfagi (3 %), myelitt (0,2 %) og kvadriplegi (0,1 %).

Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Febril nøyтроpeni og infeksjoner

Febril nøyтроpeni ble observert hos 10 % av pasientene etter Yescarta-infusjon. Infeksjoner oppsto hos 48 % av pasientene. Grad 3 eller høyere (alvorlige, livstruende eller dødelige) infeksjoner oppsto hos 19 % av pasientene. Uspesifiserte patogen-, bakterie- og virusinfeksjoner av grad 3 eller høyere forekom hos henholdsvis 12 %, 6 % og 5 % av pasientene. Det vanligste stedet for uspesifisert patogeninfeksjon var luftveiene. I ZUMA-7 ble febril nøyтроpeni og virusinfeksjon rapportert hos 2 % og 16 % av pasientene behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 27 % og 5 % behandlet med standardbehandling. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Langvarig cytopeni

Nøyтроpeni av grad 3 eller høyere (inkludert febril nøyтроpeni), anemi og trombocytopeni, oppsto hos henholdsvis 68 %, 31 % og 23 % av pasientene. Langvarig (som fremdeles forelå ved dag 30 eller som oppsto ved dag 30 eller senere) nøyтроpeni, trombocytopeni og anemi av grad 3 eller høyere forekom hos henholdsvis 26 %, 12 % og 6 % av pasientene. I ZUMA-1, ved tidspunktet for 24 måneders oppfølgingsanalysen, forekom nøyтроpeni, trombocytopeni og anemi av grad 3 eller høyere som oppsto etter dag 93, hos henholdsvis 11 %, 7 % og 3 % av pasientene. I ZUMA-7 ble nøyтроpeni og trombocytopeni av grad 3 eller høyere rapportert hos 94 % og 26 % av pasientene behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 51 % og 63 % behandlet med standardbehandling. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi ble rapportert hos 15 % av pasientene behandlet med Yescarta. Kumulativt fikk 36 (33 %) av 108 pasienter i ZUMA-1 intravenøs immunglobulinbehandling ved tidspunktet for 54 månedersanalysen, 28 (16 %) av 170 pasienter i ZUMA-7 fikk intravenøs immunglobulinbehandling ved tidspunktet for 23,2 månedersanalysen og 33 (28 %) av 119 forsøkspersoner i ZUMA-5 fikk intravenøs immunglobulinbehandling ved tidspunktet for 24 måneders oppfølgingsanalysen. I ZUMA-7 ble reduserte immunglobuliner rapportert hos 11 % av pasientene behandlet med Yescarta sammenlignet med 1 % av pasientene behandlet med standardbehandling. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Immunogenitet

Immunogeniteten til Yescarta er undersøkt ved bruk av ELISA (enzymimmunoassay) for påvisning av bindende antistoffer mot FMC63, det opprinnelige antistoffet til anti-CD19 CAR. Elleve av 278 pasienter (4 %) testet positivt for anti-FMC63-antistoffer før de ble behandlet med Yescarta i ZUMA-1 og ZUMA-7, og 1 pasient (1 %) i ZUMA-7 som hadde negativt testresultat før behandling, hadde positivt testresultat etter behandling i ELISA-screening. Resultatene av en bekreftende cellebasert analyse, som benyttet en riktig foldet og uttrykt ekstracellulær del av CAR (ScFv, hengsel og linker), viste at alle pasientene som ble behandlet med Yescarta og som hadde et positivt resultat i ELISA-screening, var antistoff-negative ved alle testede tidspunkter. Det er ingen evidens for at kinetikken til innledende ekspansjon og persistens av Yescarta, eller sikkerheten og effekten av Yescarta, ble endret hos disse pasientene. I ZUMA-5 testet 13 av 116 pasienter (11 %) positivt for antistoffer i ELISA-screeninganalysen før de ble behandlet med Yescarta, og 2 forsøkspersoner som hadde negative resultater før behandling, hadde positive testresultater etter behandling. Resultatene av en bekreftende cellebasert analyse viste at alle pasientene som ble behandlet med Yescarta og som hadde et positivt resultat med ELISA, var antistoff-negative før, under og etter behandling.

Spesielle populasjoner

Det finnes begrenset erfaring med Yescarta hos pasienter ≥ 75 år. Generelt var sikkerheten og effekten tilsvarende hos pasienter ≥ 65 år og pasienter < 65 år behandlet med Yescarta. Resultatene var samsvarende hos pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 og 1 og etter kjønn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen data fra kliniske studier er tilgjengelige når det gjelder overdosering av Yescarta.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, antineoplastisk celle- og genterapi, ATC-kode: L01XL03

Virkningsmekanisme

Yescarta, et immunterapiprodukt med genmodifiserte autologe T-celler, bindes til kreftceller som uttrykker CD19 og normale B-celler. Etter at anti-CD19 CAR T-celler er bundet til målceller som uttrykker CD19, aktiverer CD28- og CD3-zeta kostimulerende domener nedstrøms signalkaskader som fører til T-celleaktivering, proliferasjon, ervervelse av effektorfunksjoner og sekresjon av inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. Denne hendelsessekvensen fører til apoptose og nekrose av målceller som uttrykker CD19.

Farmakodynamiske effekter

Etter infusjon av Yescarta, ble farmakodynamiske responser evaluert ved måling av forbigående økning av cytokiner, kjemokiner og andre molekyler i blodet i et intervall på 4 uker. Nivåer av cytokiner og kjemokiner, slik som IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ og IL2R α ble analysert. Maksimal økning ble observert i løpet av de første 14 dagene etter infusjon, og nivåene gikk vanligvis tilbake til baseline innen 28 dager.

Analyser utført for å identifisere sammenhenger mellom cytokinnivåer og forekomsten av CRS eller nevrologiske hendelser, viste at høyere nivåer etter infusjon (maksimalt og AUC etter 1 måned) av flere immunmodulerende og proinflammatoriske analytter var assosiert med nevrologiske bivirkninger av grad 3 eller høyere og CRS av grad 3 eller høyere i ZUMA-1, ZUMA-7 og ZUMA-5.

På grunn av den målrettede, effekten til Yescarta utenfor tumor, forventes en periode med B-celleaplasti etter behandling.

Blant 73 pasienter i ZUMA-1 med evaluerbare prøver ved baseline hadde 40 % detekterbare B-celler. B-celleaplastien observert hos størstedelen av pasientene ved baseline ble tilskrevet tidligere behandlinger. Etter Yescarta-behandling sank andelen pasienter med detekterbare B-celler: 20 % hadde detekterbare B-celler ved måned 3, og 22 % hadde detekterbare B-celler ved måned 6. Oppstart av B-cellerestituering ble først registrert ved måned 9, da 56 % av pasientene hadde detekterbare B-celler. Denne trenden med B-cellerestituering fortsatte over tid, ettersom 64 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 18, og 77 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 24. Blant 141 pasienter i ZUMA-7 med evaluerbare prøver ved baseline hadde 57 % detekterbare B-celler. Etter Yescarta-behandling sank andelen pasienter med detekterbare B-celler: 38 % hadde detekterbare B-celler ved måned 3, og 41 % hadde detekterbare B-celler ved måned 6. Oppstart av B-cellerestituering ble først registrert ved måned 9, da 58 % av pasientene hadde detekterbare B-celler. Denne trenden med B-cellerestituering fortsatte over tid, ettersom 64 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 18, og 84 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 24.

Blant 113 FL-pasienter med evaluerbare prøver ved baseline i ZUMA-5 hadde 75 % av pasientene detekterbare B-celler. Etter Yescarta-behandling sank andelen pasienter med detekterbare B-celler: 40 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 3. B-cellerestituering ble observert over tid, og 61 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 24. Det var ikke krav om at pasientene måtte følges opp etter at de fikk progresjon, så størstedelen av pasientene med evaluerbare prøver var respondere.

Klinisk effekt og sikkerhet

Residivert eller refraktært DLBCL, PMBCL og DLBCL med opphav i follikulært lymfom etter to eller flere linjer med systemisk behandling (ZUMA-1)

Totalt 108 pasienter ble behandlet med Yescarta i en åpen, multisenter, enarmet fase I/II-studie hos pasienter med r/r aggressiv B-celle- non-Hodgkin-lymfom (NHL). Effekten ble basert på 101 pasienter i fase II, inkludert histologisk bekreftet DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) eller DLBCL med opphav i follikulært lymfom (N = 16) basert på WHO-klassifiseringen fra 2008. DLBCL i ZUMA-1 inkluderte pasienter med DLBCL ikke spesifisert på annen måte (NOS), andre DLBCL-subtyper og HGBL basert på WHO-klassifiseringen fra 2016. Førtisju pasienter kunne evalueres for MYC-, BCL-2- og BCL-6-status. Tretti fikk påvist dobbelt uttrykkende DLBCL (overekspresjon av både MYC- og BCL-2-protein), 5 fikk påvist HGBL med MYC-, BCL-2- eller BCL-6-genforandring (dobbel og trippel forekomst), og 2 fikk påvist HGBL som ikke var spesifisert på annen måte. Sekstiseks pasienter kunne evalueres for opphavscelleklassifisering (germinalsenter B-celletype, [GCB] eller aktivert B-celletype [ABC]). Av disse hadde 49 pasienter GCB-type og 17 pasienter hadde ABC-type.

Pasienter som kunne inkluderes var ≥ 18 år med refraktær sykdom definert som progressiv sykdom (PD) eller stabil sykdom (SD) som beste respons på siste behandlingslinje, eller sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Pasienter som var refraktære overfor kjemoterapi, eller som fikk tilbakefall etter to eller flere systemiske behandlinger, var vanligvis ikke kvalifisert for hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Pasientene må tidligere ha fått minst anti-CD20 antistoffbehandling og et regime som inneholder antrasyklin. Pasienter med lymfom i CNS, tidligere allogene stamcelletransplantasjon (SCT) eller tidligere anti-CD19 CAR eller annen behandling med genmodifiserte T-celler ble ekskludert. Pasienter med tidligere CNS-lidelser (som krampeanfall eller cerebrovaskulær iskemi), hjerteejeksjonsfraksjon på mindre enn 50 % eller oksygenmetning på mindre enn 92 % i romluft, eller autoimmun sykdom som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert. Median oppfølgingsvarighet var 63,1 måneder (pågår fremdeles). Et sammendrag av pasientdemografien er gitt i tabell 4.

Tabell 4: Sammendrag av demografien for ZUMA-1 fase II (12 måneders analyse)

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (ITT) Gruppe 1 + 2 (N = 111)	Alle behandlede (mITT) Gruppe 1 + 2 (N = 101)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min, maks)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Menn	69 %	67 %
<i>Etnisitet</i>		
Europeisk opprinnelse	85 %	86 %
Asiatisk opprinnelse	4 %	3 %
Afrikansk opprinnelse	4 %	4 %
<i>ECOG-status</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (ITT) Gruppe 1 + 2 (N = 111)	Alle behandlede (mITT) Gruppe 1 + 2 (N = 101)
Median antall for tidligere behandlinger (min, maks)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pasienter med refraktær sykdom overfor ≥ 2 tidligere behandlingslinjer	77 %	76 %
Pasienter med tilbakefall innen 1 år etter ASCT	20 %	21 %
Pasienter med internasjonal prognoseindeks 3/4	46 %	46 %
Pasienter med sykdomsstadium III/IV	85 %	85 %

ASCT, autolog stamcelletransplantasjon; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intensjon til behandling; mITT, modifisert intensjon til behandling.

Yescarta ble administrert som én enkelt infusjon med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg etter lymfodeplerende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m^2 gitt intravenøst og fludarabin 30 mg/m^2 gitt intravenøst på dag 5, 4 og 3 før Yescarta. Forbindende («bridging») kjemoterapi mellom leukaferese og lymfodeplerende kjemoterapi var ikke tillatt. Alle pasientene ble sykehusinnlagt for observasjon i minst 7 dager etter infusjon av Yescarta.

Av 111 pasienter som ble behandlet med leukaferese fikk 101 Yescarta. Ni pasienter ble ikke behandlet, hovedsakelig på grunn av progressiv sykdom eller alvorlige bivirkninger etter inklusjon og før celleoverføring. Én av 111 pasienter fikk ikke legemidlet på grunn av produksjonsfeil. Median tid fra leukaferese til levering av legemidlet var 17 dager (område: 14 til 51 dager), og median tid fra leukaferese til infusjon var 24 dager (område: 16 til 73 dager). Median dose var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. ITT ble definert som alle pasienter som ble behandlet med leukaferese. mITT ble definert som alle pasienter som fikk Yescarta.

Det primære endepunktet var objektiv responsrate (ORR). Sekundære endepunkter inkluderte responsvarighet (DOR), total overlevelse (OS) og alvorlighetsgraden av bivirkninger. ORR var forhåndsdefinert til å bli testet hos de første 92 behandlede pasientene, og var signifikant høyere enn den forhåndsdefinerte raten på 20 % ($p < 0,0001$).

I den primære analysen, basert på mITT-populasjonen (oppfølging i minst 6 måneder), var ORR 72 % og komplett respons (CR)-raten var 51 %, som fastsatt av en uavhengig evalueringskomité. I 12 måneders oppfølgingsanalysen (tabell 5) var ORR 72 % og CR-raten var 51 %. Median tid til respons var 1,0 måned (område: 0,8 til 6,3 måneder). DOR var lenger hos pasienter som oppnådde CR, sammenlignet med pasienter med delvis respons (PR) som beste respons. Av de 52 pasientene som oppnådde CR, hadde 7 pasienter SD og 9 hadde PR ved første tumorevaluering og konverterte til CR så sent som etter 6,5 måneder. ORR-resultatene innenfor PMBCL og DLBCL med opphav i follikulært lymfom) var 88 % for begge. CR-raten var henholdsvis 75 % og 56 %. Blant de 111 pasientene i ITT-populasjonen var ORR 66 % og CR 47 %. Andre resultater var sammenfallende med dem for mITT-populasjonen.

I 24 måneders oppfølgingsanalysen, basert på mITT-populasjonen (resultater fra en uavhengig evalueringskomité), var ORR- og CR-raten henholdsvis 74 % og 54 %. Median tid til respons var 1,0 måned (område: 0,8 til 12,2 måneder). DOR var lenger hos pasienter som oppnådde CR, sammenlignet med pasienter med PR som beste respons (tabell 5). Av de 55 pasientene som oppnådde CR, hadde 7 pasienter SD og 10 hadde PR ved første tumorevaluering og konverterte til CR så sent som 12 måneder etter infusjon av Yescarta. Median responsvarighet og median OS er ikke oppnådd (tabell 5). I en 36 måneders analyse (median studieoppfølging på 39,1 måneder) var median OS 25,8 måneder med 47 pasienter (47 %*) fortsatt i live. I en 48 måneders analyse (median studieoppfølging på 51,1 måneder) var median OS 25,8 måneder med 43 pasienter (44 %*) fortsatt i live. I en 60 måneders analyse (median studieoppfølging på 63,1 måneder) var median total overlevelse 25,8 måneder med 42 pasienter (43 %*) fortsatt i live.

*Kaplan-Meier-estimater for 3-årig, 4-årig og 5-årig OS-rate var henholdsvis 47 %, 44 % og 43 %.

I fase I-delen av ZUMA-1 ble 7 pasienter behandlet. Fem pasienter responderte, inkludert 4 med CR. Ved 12 måneders oppfølgingsanalysen var tre pasienter fortsatt i CR 24 måneder etter infusjon med Yescarta. Ved 24-måneders oppfølgingsanalysen var disse tre pasientene fortsatt i CR 30 til 35 måneder etter infusjon av Yescarta.

Tabell 5: Sammendrag av effektresultater for ZUMA-1 fase II

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (ITT) Gruppe 1 + 2 (N = 111)		Alle behandlede (mITT) Gruppe 1 + 2 (N = 101)	
	12 måneders analyse	24 måneders analyse	12 måneders analyse	24 måneders analyse
ORR (%) [95 % KI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a , median (område) i måneder	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
DOR ^a , CR, median (område) i måneder	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
OS, median (måneder) [95 % KI]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
6 måneder OS (%) [95 % KI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
9 måneder OS (%) [95 % KI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
12 måneder OS (%) [95 % KI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
24 måneder OS (%) [95 % KI]	Ikke relevant	47,7 (38,2, 56,7)	Ikke relevant	50,5 (40,4, 59,7)

KI, konfidensintervall; CR, fullstendig respons; DOR, responsvarighet; ITT, intensjon til behandling; mITT, modifisert intensjon til behandling; NE= Kan ikke anslås (ikke oppnådd); ORR, objektiv responsrate; OS, total overlevelse.

a. Responsvarigheten ble avbrutt på SCT-tidspunktet for pasienter som fikk SCT i løpet av responstiden

Merk: 12 måneders analysen hadde en median oppfølging på 15,1 måneder. 24 måneders analysen hadde en median oppfølging på 27,1 måneder. Total overlevelse er relatert til tiden fra leukaferesedato (ITT) eller Yescarta-infusjon (mITT) til død av enhver årsak.

SCHOLAR-1

Det ble gjennomført en retrospektiv, samlet analyse på pasientnivå, av resultater ved refraktært aggressiv NHL (N = 636) (Crump et al., 2017) for å gi bekreftelse på den forhåndsdefinerte kontrollresponsraten på 20 % og historisk bakgrunn for tolkning av ZUMA-1-resultatene. Analysen inkluderte pasienter som ikke hadde respondert (SD eller PD) på siste behandlingslinje, eller som hadde fått tilbakefall innen 12 måneder etter ASCT. Respons og overlevelse etter behandling med tilgjengelig standardbehandling ble evaluert. ORR var 26 % [95 % KI (21, 31)] og CR-raten var 7 % [95 % KI (3, 15)], med en median OS på 6,3 måneder.

DLBCL og HGBL som er residivert innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktær overfor, førstelinje kjemoimmunterapi (ZUMA-7)

Effekt og sikkerhet av Yescarta hos voksne pasienter med r/r storcellet B-cellelymfom (LBCL) ble evaluert i en randomisert, åpen, multisenter, fase III-studie (ZUMA-7). Inkluderte pasienter var hovedsakelig diagnostisert med DLBCL- og HGBL-sykdomssubtyper basert på WHO-klassifiseringen fra 2016, og alle pasientene hadde fått førstelinjebehandling med rituksimab og antracyklinbasert kjemoterapi. Totalt ble 359 pasienter randomisert i forholdet 1:1 til å få en enkeltinfusjon av Yescarta eller standardbehandling (definert som 2 til 3 sykluser med standard kjemoimmunterapi [R-ICE, R-DHAP eller R-DHAX, R-ESHAP eller R-GDP] etterfulgt av høydoseterapi (HDT) og ASCT hos de med sykdomsrespons). Randomisering ble stratifisert etter respons på førstelinjebehandling (primær refraktær vs. residiv $\leq$ 6 måneder etter førstelinjebehandling vs. residiv > 6 og $\leq$ 12 måneder etter førstelinjebehandling) og andrelinje aldersjustert International Prognostic Index (IPI) (0 til 1 vs. 2 til 3) vurdert på tidspunktet for screening. Studien ekskluderte pasienter med tidligere HSCT, påvisbare maligne celler i cerebrospinalvæske eller hjernemetastaser, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-status på 2 eller høyere, og enhver anamnese med lymfom i sentralnervesystemet. Pasienter med aktive eller alvorlige infeksjoner ble ekskludert, men pasienter med enkel urinveisinfeksjon eller ukomplisert bakteriell faryngitt kunne delta dersom de responderte på aktiv behandling.

Etter lymfodepleterende kjemoterapi ble Yescarta administrert som en enkelt intravenøs infusjon med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg (maksimal dose: 2×10^8 celler). Det lymfodepleterende regimet besto av syklofosamid 500 mg/m² gitt intravenøst og fludarabin 30 mg/m² gitt intravenøst, begge gitt på dag 5, 4 og 3 før Yescarta. Ikke-sykdomsmodifiserende forbindende ("bridging") behandling begrenset til kortikosteroider, kan gis mellom leukaferese og lymfodepleterende kjemoterapi hos pasienter med høy sykdomsbelastning ved screening.

I den totale studiepopulasjonen var median alder 59 år (område: 21 til 81 år), 66 % var menn, og 83 % var hvite. Syttifire prosent av pasientene hadde primær refraktær LBCL, og 26 % av pasientene hadde residivert innen 12 måneder etter førstelinjebehandling. Pasientene hadde en andrelinje aldersjustert IPI-score på 0–1 (55 %) eller 2–3 (45 %) og en ECOG-status på 0 (54 %) eller 1 (46 %).

Pasienter i Yescarta- og standardbehandlingsarmene ble kategorisert som DLBCL som ikke var spesifisert på annen måte / uten ytterligere klassifisering mulig (henholdsvis 126 pasienter og 120 pasienter), DLBCL med opphav i follikulært lymfom (henholdsvis 19 pasienter og 27 pasienter), HGBL med *MYC*-, *BCL2*- og/eller *BCL6*-genforandring (dobbel og trippel forekomst) (henholdsvis 31 pasienter og 25 pasienter) eller HGBL som ikke var spesifisert på annen måte (1 pasient i standardbehandlingsarmen). De resterende forsøkspersonene ble kategorisert som ikke bekreftet, manglende eller annet.

Av de 180 pasientene som ble randomisert til å få Yescarta, gjennomgikk 178 leukaferese og 170 ble behandlet med Yescarta. Av pasientene som ble behandlet, fikk 60 (33 %) kortikosteroidbehandling. Det var ingen produksjonsfeil. Åtte pasienter (4 %) ble ikke behandlet etter leukaferese, primært på grunn av progressiv sykdom, alvorlige bivirkninger eller død. Median tid fra leukaferese til levering av legemidlet var 13 dager (område: 10 til 24 dager), og median tid fra leukafarese til infusjon var 26 dager (område: 16 til 52 dager). Median dose var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alle de 170 pasientene som fikk Yescarta, ble sykehusinnlagt for observasjon i minst 7 dager etter infusjonen. Av de 179 pasientene som ble randomisert til å få standardbehandling, fikk 64 pasienter (36 %) HDT-ASCT.

Det primære endepunktet var hendelsesfri overlevelse (EFS) bestemt ved blindet sentral gjennomgang. Viktige sekundære endepunkter var ORR og OS. Sammendraget av effektresultater i den totale populasjonen er vist i tabell 6, og Kaplan-Meier-kurvene for EFS og OS er vist i hhv. figur 1 og figur 2. 24-måneders EFS var 40,5 % [95 % KI: 33,2, 47,7] i Yescarta-armen og 16,3 % [95 % KI: 11,1, 22,2] i standardbehandlingsarmen. På tidspunktet for den primære EFS-analysen var median progresjonsfri overlevelse (PFS) ifølge sentral gjennomgang i Yescarta-armen 14,7 måneder (95 % KI: 5,4, NE) sammenlignet med 3,7 måneder (95 % KI: 2,9, 5,3) i standardbehandlingsarmen (HR: 0,490 [95 % KI: 0,368, 0,652]). Median studievarighet var 24,9 måneder på tidspunktet for den primære EFS-analysen og 47,2 måneder på tidspunktet for den primære OS-analysen. Den primære analysen av OS ble utført på det protokollspesifiserte tidspunktet 5 år etter at den første forsøkspersonen ble inkludert. Det ble påvist en statistisk signifikant forbedring i OS i favør av Yescarta (se tabell 6). Den estimerte 48-måneders OS-raten var 54,6 % i Yescarta-armen og 46,0 % i standardbehandlingsarmen. Femtisju prosent av pasientene fikk cellulær immunterapi etter ingen respons på eller tilbakefall etter randomisering til standardbehandling.

Konsekvent effekt i favør av Yescarta ble generelt observert på tvers av utvalgte undergrupper, inkludert respons på førstelinjebehandling, andrelinje aldersjustert IPI-score, ECOG-status, alder, status for dobbelt uttrykkende lymfom og HGBL-sykdomssubtype (se figur 3). Blant pasienter med HGBL iht. sentrallaboratorium viste Yescarta en forbedring i EFS sammenlignet med standardbehandling (HR: 0,285 [95 % KI: 0,137, 0,594]). ORR var 81 % (95 % KI: 62,5 %, 92,5 %) og CR-raten var 68 % (95 % KI: 48,6 %, 83,3 %) hos pasienter behandlet med Yescarta sammenlignet med 42 % (95 % KI: 23,4 %, 63,1 %) og 23 % (95 % KI: 9,0 %, 43,6 %) i standardbehandlingsarmen. OS HR for Yescarta mot standardbehandling var 0,735 [95 % KI: 0,338, 1,600] for pasienter med HGBL iht. sentrallaboratorium.

Tabell 6. Sammendrag av effektresultater for ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Standardbehandling N = 179
EFS^a		
Antall hendelser (%)	108 (60)	144 (80)
Median, måneder [95 % KI] ^b	8,3 [4,5, 15,8]	2,0 [1,6, 2,8]
Stratifisert hasardratio [95 % KI]	0,398 [0,308, 0,514]	
Stratifisert log-rank p-verdi ^c	< 0,0001	
ORR (%) [95 % KI]^a	83 [77,1, 88,5]	50 [42,7, 57,8]
Oddsratio [95 % KI]	5,31 [3,08, 8,90]	
Stratifisert CMH-test p-verdi ^c	< 0,0001	
Komplett respons-rate (%)	65 [57,6, 71,9]	32 [25,6, 39,8]
Delvis respons-rate (%)	18 [13,0, 24,8]	18 [12,6, 24,3]
OS^d		
Antall hendelser (%)	82 (46)	95 (53)
Median OS, måneder [95 % KI] ^b	NR (28,6, NE)	31,1 (17,1, NE)
Stratifisert hasardratio [95 % KI]	0,726 (0,540, 0,977)	
Stratifisert log-rank p-verdi ^{c,e}	0,0335	

KI, konfidensintervall; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EFS, hendelsesfri overlevelse; NE, ikke estimerbart; NR, ikke oppnådd; ORR, objektiv responsrate; OS, total overlevelse

a. Iht. sentral vurdering utført på tidspunktet for primær EFS-analyse

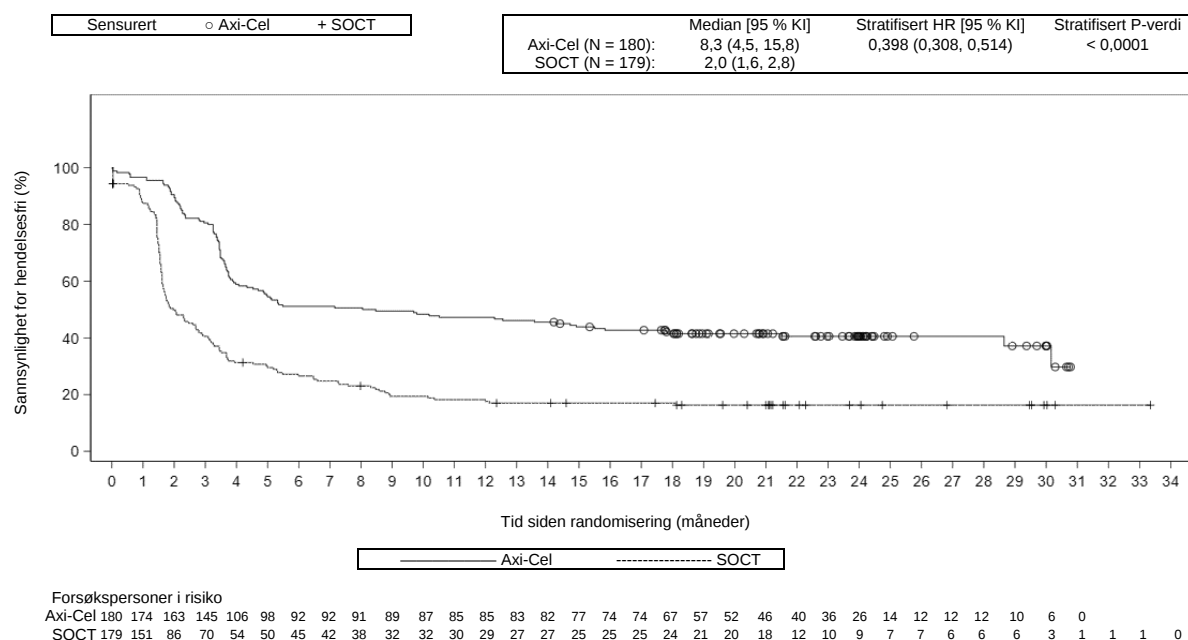
b. Kaplan-Meier-metode

c. p-verdiene er tosidige. Stratifisert log-rank-test eller stratifisert CMH justert etter respons på førstelinjebehandling (primær refraktær vs. residiv ≤ 6 måneder etter førstelinjebehandling vs. residiv > 6 og ≤ 12 måneder etter førstelinjebehandling) og andrelinje aldersjustert International Prognostic Index (0 til 1 vs. 2 til 3)

d. Iht. vurdering utført på tidspunktet for den primære analysen av OS (fem år etter første forsøksperson ble inkludert)

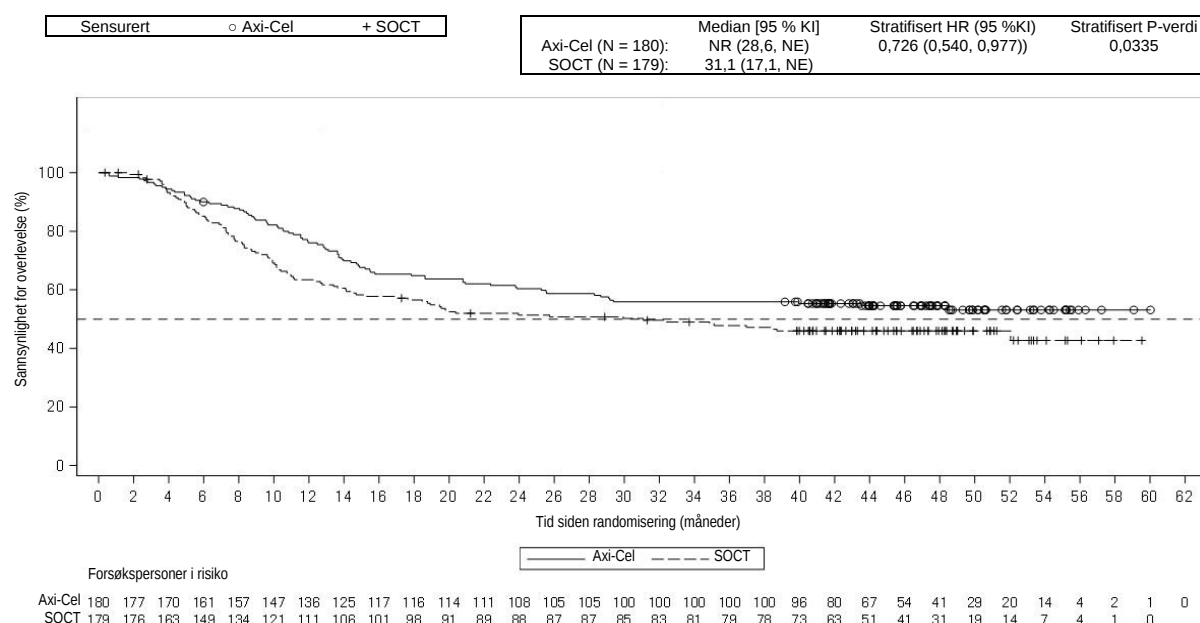
e. p-verdien sammenlignes med 0,0482, den tosidige effektgrensen (signifikansnivå) for den primære OS-analysen

Figur 1. Kaplan-Meier-plott av hendelsesfri overlevelse i ZUMA-7



KI, konfidensintervall; HR, hasardratio; SOCT, standardbehandling.

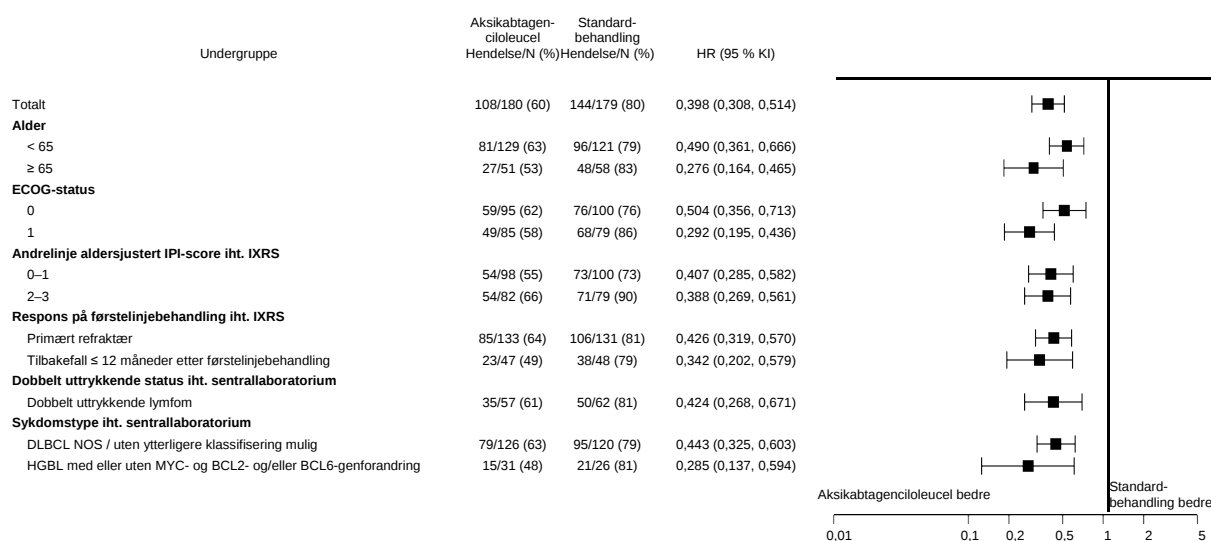
Figur 2. Kaplan-Meier-plott av total overlevelse i ZUMA-7



KI, konfidensintervall; HR, hasardratio; NE, kan ikke anslås; SOCT, standardbehandling.

Merk: Forsøkspersoner som ikke responderte på standardbehandling, kunne få behandling for lymfom senere, inkludert behandling med anti-CD19 CAR T-celler utenfor protokollkravet.

Figur 3. Skogplott av hendelsesfri overlevelse i utvalgte undergrupper i ZUMA-7



KI, konfidensintervall; HR, hasardratio; IxRS, interaktivt tale-/webresponssystem; NOS, ikke spesifisert på annen måte; SOCT, standardbehandling.

Merk: På tidspunktet for den primære EFS-analysen ble sykdomstype iht. sentrallaboratorium bekreftet hos 303 av 359 pasienter. De resterende pasientene ble av sentrallaboratoriet kategorisert som ikke bekreftet, manglende eller annet.

OS-fordelen med Yescarta er samsvarende på tvers av klinisk relevante undergrupper.

Residivert eller refraktært FL etter tre eller flere linjer med systemisk behandling (ZUMA-5)

Effekt og sikkerhet for Yescarta hos voksne pasienter med FL ble evaluert i en énarmet, åpen fase II-multisenterstudie hos pasienter med r/r FL basert på WHO-klassifiseringen fra 2016.

Pasienter som kunne inkluderes, var ≥ 18 år med refraktær sykdom etter to eller flere behandlingslinjer. Tidligere behandling måtte ha inkludert et anti-CD20 monoklonalt antistoff

kombinert med et alkyleringsmiddel (anti-CD20-antistoff som monoterapi telte ikke som behandlingslinje for inkludering). Pasienter med SD (uten tilbakefall) > 1 år fra fullførelse av forrige behandling ble vurdert til å ikke kunne inkluderes. Pasienter med lymfom i CNS, tidligere allogene SCT eller tidligere anti-CD19 CAR eller annen tidligere behandling med genmodifiserte T-celler, ble ekskludert. Pasienter med nåværende eller tidligere CNS-lidelser (som krampeanfallet eller cerebrovaskulær iskemi), venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon på mindre enn 50 % eller oksygenmetning på mindre enn 92 % i romluft, eller autoimmun sykdom som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert. Studien ekskluderte pasienter med aktive eller alvorlige infeksjoner og pasienter med FL av grad 3b. Faktisk oppfølgingsvarighet var 25,9 måneder (område: 0,3 til 44,3 måneder, pågår fremdeles). Et sammendrag av pasientdemografien er gitt i tabell 7.

Ved tidspunktet for den primære analysen var totalt 122 FL-pasienter inkludert (dvs. leukaferesebehandlet), inkludert 75 pasienter som hadde tidligere fått tre eller flere behandlingslinjer. I perioden mellom cutoff-datoen for data fra den primære analysen og cutoff-datoen for data fra 24 måneders oppfølgingsanalysen ble ingen ytterligere pasienter med FL inkludert eller behandlet med Yescarta.

Tabell 7: Sammendrag av demografien for ZUMA-5 FL-pasienter (24 måneders analyse)

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (N = 122)	Alle leukaferesebehandlede med ≥ 3 behandlingslinjer (N = 75*)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min, maks)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Menn	60 %	63 %
<i>Etnisitet</i>		
Europeisk opprinnelse	93 %	93 %
Asiatisk opprinnelse	2 %	4 %
Afrikansk opprinnelse	2 %	1 %
<i>ECOG-status</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Høy tumorbulk som definert av GELF-kriteriene	52 %	57 %
Median antall for tidligere behandlinger (min, maks)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pasienter med refraktær sykdom overfor ≥ 2 tidligere behandlingslinjer	30 %	24 %
Pasienter med sykdomsstadium III/IV	86 %	86 %
Pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon	25 %	29 %
Tidligere PI3K-hemmer	26 %	40 %
Tid til tilbakefall fra første kombinasjonsbehandling med anti-CD20-kjemoterapi < 24 måneder	54 %	51 %

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

* Alle pasienter med lokalt bekreftet diagnose, inkludert 60 pasienter med sentralisert bekreftet diagnose. Antall leukaferesebehandlede (n = 75) og behandlede (n = 73) pasienter.

Yescarta ble administrert som én enkelt infusjon med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg etter lymfodeplerende kjemoterapieregime med syklofosamid 500 mg/m² gitt intravenøst og fludarabin 30 mg/m² gitt intravenøst, begge gitt på dag 5, 4 og 3 før Yescarta. Alle pasientene ble sykehusinnlagt for observasjon i minst 7 dager etter infusjon av Yescarta. Administrasjonen og overvåkingen av Yescarta er samsvarende for ZUMA-5 og ZUMA-1.

Den primære analysen ble utført da minst 80 fortløpende inkluderte FL-pasienter hadde en minimum oppfølging på 12 måneder fra førsteresponsvurderingen. Det primære endepunktet var ORR. Sekundære endepunkter inkluderte CR-rate, ORR og CR hos pasienter som fikk tre eller flere tidligere behandlingslinjer, DOR, OS og PFS og forekomst av uønskede hendelser. Tre av de 122 FL-pasientene som var inkludert på tidspunktet for den primære analysen, ble ikke behandlet, hovedsakelig fordi de ikke oppfylte kriteriene, opplevde CR før eller døde før behandlingen. En 24-måneders oppfølgingsanalyse ble utført da minst 80 FL-pasienter hadde en minimum oppfølging på 24 måneder etter infusjon.

Fra og med den 24-måneders oppfølgingsanalysen, gjennomgikk ingen ytterligere pasienter leukaferese eller behandling med Yescarta. Det oppsto ingen produksjonsfeil. Median tid fra leukaferese til utgivelse av legemidlet var 12 dager (område: 10 til 37 dager), leukaferese til levering av legemidlet var 17 dager (område: 13 til 72 dager) og leukaferese til Yescarta-infusjon var 27 dager (område: 19 til 330 dager). Median dose var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Ved tidspunktet for data-cutoff for den primære analysen var 122 FL-pasienter inkludert. Blant de 75 inkluderte FL-pasientene som hadde tre eller flere tidligere behandlingslinjer, var ORR 91 % og CR-raten var 77 %.

Den 24 måneders oppfølgingsanalysen ble utført hos de 122 inkluderte FL-pasientene, og 119 av disse pasientene ble behandlet med Yescarta. Blant de 122 inkluderte FL-pasientene hadde 75 tre eller flere tidligere behandlingslinjer, noe som ga en ORR på 91 % og CR-rate på 77 %. Median tid til respons var 1 måned (område: 0,8 til 3,1 måneder), median DOR var 38,6 måneder og andelen respondere som opprettholdt respons var 62 % ved måned 24. Tjueni av 75 FL-pasienter som hadde tre eller flere tidligere behandlingslinjer, oppnådde innledningsvis PR, og 19 av disse oppnådde senere CR. Undergruppeanalyse inkluderte ORR hos pasienter som var refraktære (88 %), FLIPI-score ≥ 3 (94 %), høy tumorbelastning (91 %), sykdomsprogresjon innen 24 måneder etter første immunterapi (89 %) og tidligere behandling med med PI3K-hemmer (90 %). De viktigste effektresultatene for FL-pasienter med tre eller flere behandlingslinjer er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Sammendrag av effektresultater for alle inkluderte ZUMA-5 FL-pasienter med tre eller flere tidligere behandlingslinjer (24 måneders analyse)

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%)	91 %
[95 % KI]	(82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
DOR ^b , median i måneder	38,6
[95 % KI]	(24,7, NE)
(område)	(0,0, 38,6)
Pågående respons (n)	42
Andel med fortsatt remisjon ^b % [95 % KI]	
12 måneder	79,5 (67,2, 87,6)
18 måneder	75,5 (62,5, 84,6)
24 måneder	67,6 (52,7, 78,7)

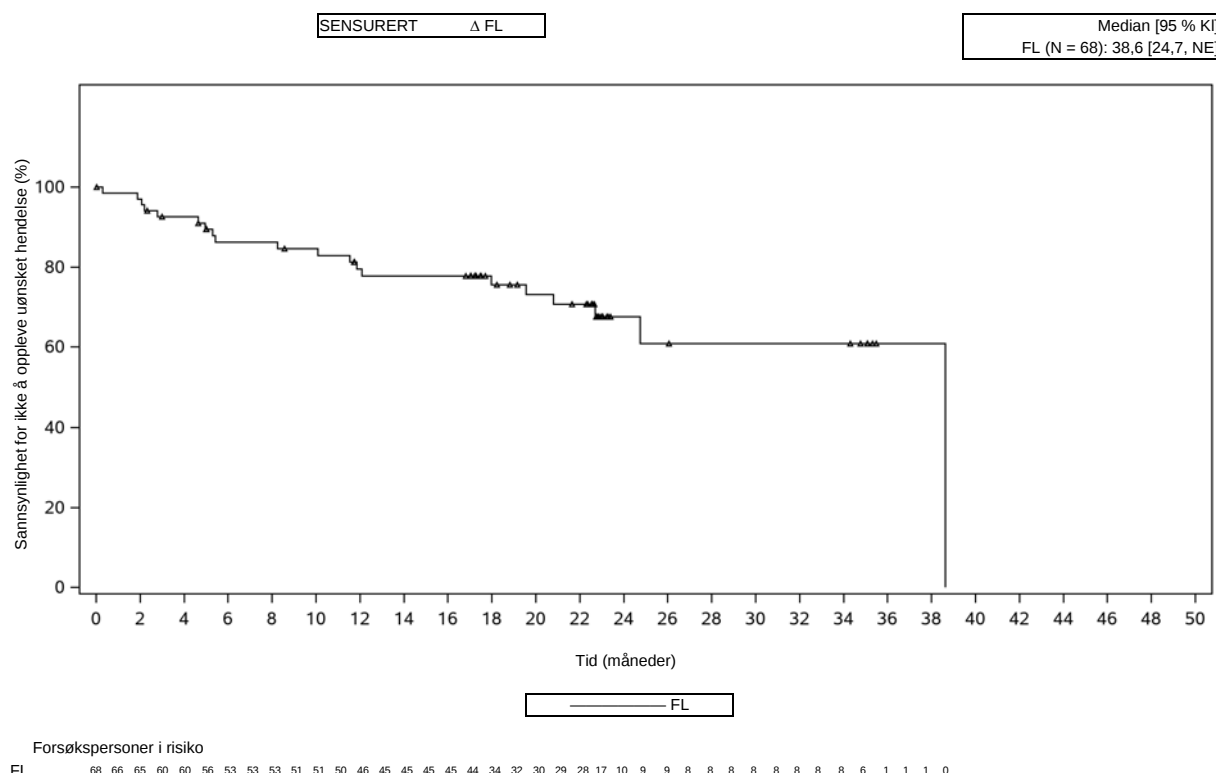
KI, konfidensintervall; CR, fullstendig respons; DOR, responsvarighet; ITT, intensjon til behandling; NE, ikke estimerbart; ORR, objektiv respons; PR, delvis respons

a. Iht. International Working Group Lugano-klassifiseringen (Cheson 2014), som vurdert av den uavhengige radiologievalueringskomiteen

b. Målt fra datoen for første objektive respons til datoen for progresjon eller død

* Alle pasienter med lokalt bekreftet diagnose, inkludert 60 pasienter med sentralisert bekreftet diagnose. Antall leukaferesebehandlede (n = 75) og behandlede (n = 73) pasienter.

Figur 4. Kaplan Meier DOR i Alle leukaferesebehandlede-settet, pasienter med objektiv respons (FL-pasienter med tre eller flere tidligere behandlingslinjer, 24 måneders analyse, uavhengig evalueringskomité)



KI, konfidensintervall; NE, kan ikke anslås.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Yescarta i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av modne B-celleplasma (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Yescarta består av humane autologe T-celler. De forventede restproduktene er typiske celledbrytningsprodukter som følge av normale, cellulære clearancemekanismer. De infunderte CAR T-celler forventes derfor å fjernes over tid.

Cellekinetikk

Etter infusjon av Yescarta viste anti-CD19 CAR T-celler en innledende hurtig ekspansjon etterfulgt av en reduksjon til nær baseline-nivåer ved 3 måneder. Maksimale nivåer av anti-CD19 CAR T-celler inntraff i løpet av de første 7 til 14 dagene etter dagen for infusjon av Yescarta. Alder (område: 21 til 80 år) og kjønn hadde ingen signifikant innvirkning på AUC og maksimale nivåer av Yescarta.

Blant pasienter i ZUMA-1 var median maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler i blod 38,3 celler/mikrol (område: 0,8 til 1513,7 celler/mikrol), som falt til en median på 2,1 celler/mikrol etter 1 måned (område: 0 til 167,4 celler/mikrol) og til en median på 0,4 celler/mikrol etter 3 måneder (område: 0 til 28,4 celler/mikrol) etter infusjon av Yescarta. Blant pasienter i ZUMA-7 var median maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler i blod 25,84 celler/mikrol (område: 0,04 til 1173,25 celler/mikrol), som falt mot baseline hos evaluerbare pasienter etter 3 måneder (0,35 celler/mikrol, område: 0,00 til 28,44 celler/mikrol), men fremdeles var påvisbart hos 12 av 30 evaluerbare pasienter frem til 24 måneder etter behandling.

Blant pasienter i ZUMA-5 med FL var median maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler i blod 37,6 celler/mikrol (område: 0,5 til 1415,4 celler/mikrol). Median tid til maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler i blod var 8 dager etter infusjon (område: 8 til 371 dager). Innen 3 måneder falt nivået av anti-CD19 CAR T-celler til nært baseline-nivåer til en median på 0,3 celler/mikrol (område: 0 til 15,8 celler/mikrol).

Blant pasienter i ZUMA-1 var antall anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt knyttet til objektiv respons (CR eller PR). Median maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler hos respondere (N = 71) var 216 % høyere sammenlignet med tilsvarende nivå hos ikke-respondere (N = 25) (43,6 celler/mikrol mot 20,2 celler/mikrol). Median AUC₀₋₂₈ hos respondere (N = 71) var 253 % av tilsvarende nivå hos ikke-respondere (N = 25) (562 dager × celler/mikrol mot 222 dager × celler/mikrol).

Blant pasienter i ZUMA-7 var antall anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt knyttet til objektiv respons (CR eller PR). Median maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler hos respondere (N = 142) var ca. 275 % høyere sammenlignet med tilsvarende nivå hos ikke-respondere (N = 20) (28,9 celler/mikrol mot 10,5 celler/mikrol). Median AUC₀₋₂₈ hos respondere (N = 142) var ca. 417 % høyere sammenlignet med tilsvarende nivå hos ikke-respondere (N = 20) (292,9 dager × celler/mikrol mot 70,1 dager × celler/mikrol).

Blant pasienter med FL i ZUMA-5 var median maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler hos respondere (n = 112) mot ikke-respondere (n = 5) henholdsvis 38,0 celler/mikrol og 31,3 celler/mikrol. Median AUC₀₋₂₈ hos respondere mot ikke-respondere var henholdsvis 454,8 celler/mikrol•dager og 247,1 celler/mikrol•dager.

Studier av Yescarta hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon ble ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Yescarta består av gemodifiserte humane T-celler, det finnes derfor ingen representative *in vitro*-undersøkelser eller *in vivo*-modeller som nøyaktig kan forklare de toksikologiske egenskapene til det humane legemidlet. Derfor ble tradisjonelle toksikologistudier som brukes ved legemiddelutvikling ikke gjennomført.

Ingen studier av karsinogenitet eller gentoksisitet er blitt utført med Yescarta.

Ingen studier for å vurdere effekten av Yescarta på fertilitet, reproduksjon og utvikling er blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cryostor CS10 (inneholder DMSO)
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

1 år.

Yescarta er stabil i opptil 3 timer etter fullstendig tining ved romtemperatur (20 °C - 25 °C). Men, infusjonen av Yescarta må starte innen 30 minutter etter fullstendig tining og total tid for infusjon skal ikke overstige 30 minutter.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Yescarta skal oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C) og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige autologe celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten. Tint legemiddel skal ikke fryses på nytt.

For oppbevaringsbetingelser etter opptining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Frysepose av etylenvinylacetat med forseglet tilførselsslange og to tilgjengelige spike-porter, inneholdende ca. 68 ml celledispersjon.

En frysepose er pakket enkeltvis i en forsendelseskassett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bestråling kan føre til inaktivering av legemidlet.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal Yescarta transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Yescarta, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Klargjøring før administrasjon

- Verifiser at pasientens identitet (ID) samsvarer med pasientopplysningene på kassetten med Yescarta.
- Infusjonsposen med Yescarta må ikke tas ut av metallkassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Når pasient-ID er bekreftet, ta infusjonsposen med Yescarta ut av metallkassetten.
- Kontroller at pasientinformasjonen på metallkassetetiketten samsvarer med informasjonen på infusjonsposens etikett.
- Inspiser infusjonsposen for skader på beholderen før den tines. Dersom infusjonsposen er ødelagt, følg de lokale retningslinjene for håndtering av avfall fra biologisk materiale med humant opphav (eller kontakt Kite umiddelbart).

Tining

- Plasser infusjonsposen i en annen pose.
- Tin Yescarta ved omtrent 37 °C enten i vannbad eller ved tørr tinemetode helt til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i infusjonsposen for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det er synlige celleklumper i posen, fortsett å blande innholdet i infusjonsposen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Yescarta må ikke vaskes, sentrifugeres og/eller re-suspenderes i annet medium før infusjon. Tining tar omtrent 3 til 5 minutter.
- Etter tining er Yescarta stabil ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) i opptil 3 timer. Infusjonen av Yescarta må imidlertid startes innen 30 minutter etter ferdig tining.

Administrasjon

- Et filter til leukoreduksjon må ikke brukes.
- Tocilizumab og akuttutstyr må være tilgjengelig før infusjon og i overvåkningsperioden. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab være tilgjengelig før infusjon.
- Yescarta er kun til autolog bruk.
- Pasientens identitet må samsvare med pasientopplysningene på infusjonsposen med Yescarta.
- Det anbefales å administrere Yescarta via sentralvenøs tilgang.
- Slangene må skylles med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjon.
- Alt innholdet i infusjonsposen med Yescarta må infunderes i løpet av 30 minutter ved enten gravitasjon eller en peristaltisk pumpe.
- Beveg infusjonsposen forsiktig under infusjon av Yescarta for å forhindre at det dannes celleklumper.
- Etter at alt innholdet i infusjonsposen er infundert, må infusjonsposen og slangene skylles med samme infusjonshastighet med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med tilbakeskylling for å sikre at all Yescarta blir infundert.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Yescarta, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendt legemiddel og alle materialer som har vært i kontakt med Yescarta (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/18/1299/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2018
Dato for siste fornyelse: 24. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Nøkkelelementer:

Tilgjengelighet av tocilizumab og senterkvalifikasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen må påse at sykehusene og deres tilknyttede sentre som utleverer Yescarta er kvalifisert i samsvar med godkjent kontrollert distribusjonsprogram ved å:

- sikre øyeblikkelig tilgang på stedet til én dose tocilizumab per pasient før infusjon av Yescarta. Behandlingssenteret må ha tilgang til en ekstra dose tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må det påses at egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab er tilgjengelig på stedet.
- sikre at helsepersonellet som er involvert i behandling av pasienten har fullført opplæringsprogrammet.
- som en del av kvalifikasjonsopplæringen, sikre at helsepersonell er informert om behovet for å kontakte innehaveren av markedsføringstillatelsen for å få anbefalinger for tumorprøvetaking og -testing etter utvikling av en sekundær malignitet med T-celleopphav.

Opplæringsprogram – Før lanseringen av Yescarta i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der Yescarta markedsføres, skal alt helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere Yescarta få et veiledningsdokument for å:

- støtte identifisering av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- støtte håndtering av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- påse tilstrekkelig overvåkning av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- støtte forsyning av all relevant informasjon til pasienter
- påse at bivirkninger meldes og på riktig måte
- før behandling av en pasient, påse at minst én dose av tocilizumab til hver pasient er tilgjengelig på stedet. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må det sørges for at egnede alternative tiltak for å behandle CRS er tilgjengelig på stedet.

Opplæringsprogram for pasienter

For å informere og forklare til pasienter

- risikoen med CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger som er forbundet med Yescarta
- nødvendigheten av å melde symptomene til behandlende lege umiddelbart
- nødvendigheten av å oppholde seg i nærheten av behandlingsstedet der Yescarta ble mottatt i minst 4 uker etter Yescarta-infusjon
- nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å kunne karakterisere sikkerhetsprofilen, inkludert langtidssikkerhet hos pasienter med B-lymfocyttemaligniteter behandlet med aksikabtagenciloleucel etter markedsføring, skal søker gjennomføre og innlevere en studie basert på et register.	•Oppdateringsrapporter: Årlige sikkerhetsrapporter og interimrapporter hvert 5. år •Endelig rapport av studieresultatene: juni 2043

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE BEHOLDER (KASSETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusjonsvæske, dispersjon
aksikabttagenciloleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe T-celler transfektert med retroviral vektor som koder for en anti-CD19 CD28/CD3-zeta kimær antigenreseptor (CAR) med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg.
Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Cryostor CS10 (inneholder DMSO), humant albumin, natriumklorid. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

Én infusjonspose.

Innhold: ca. 68 ml celledispersjon.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke bestråles.

Bland innholdet i posen forsiktig mens den tiner.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

STOPP. Bekreft pasient-ID før infusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Skal ikke fryses på nytt.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendt legemiddel eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1299/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite pasient-ID:
Ekstra pasient-ID:
Pasientens navn:
Pasientens fødselsdato:
SEC:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANSVINSING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusjonsvæske, dispersjon
aksikabtagenciloleucel (CAR+ levedyktige T-celler)
Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite pasient-ID:
Ekstra pasient-ID:
Pasientens navn:
Pasientens fødselsdato:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Én infusjonspose.
Innhold: ca. 68 ml celledispersjon.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.
Bekreft pasient-ID.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusjonsvæske, dispersjon aksikabtagenciloleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene på det.
- Pasientkortet skal alltid vises fram for lege eller sykepleier når du oppsøker dem, eller dersom du drar til sykehuset.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Yescarta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Yescarta
3. Hvordan Yescarta gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yescarta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Yescarta er og hva det brukes mot

Yescarta er et genterapilegemiddel som brukes til å behandle voksne med aggressivt diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom (FL) som rammer lymfevevet (en del av immunsystemet), som påvirker en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter og andre organer i kroppen din. For mange av disse unormale hvite blodcellene samles i vevet ditt, og dette er årsaken til symptomene du muligens har.

Legemidlet er laget spesielt for deg som én enkel tilførsel av dine egne modifiserte hvite blodlegemer.

Slik virker Yescarta

De hvite blodlegemene tas fra blodet ditt og modifiseres genetisk slik at de kan angripe kreftcellene i kroppen din. Når Yescarta tilføres blodet ditt, vil de modifiserte hvite blodlegemene drepe kreftcellene.

2. Hva du må vite før du får Yescarta

Du må ikke få Yescarta:

- dersom du er allergisk overfor aksikabtagenciloleucel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ikke kan få behandling, kalt lymfodepleterende kjemoterapi, som reduserer antall hvite blodceller i blodet ditt (se også avsnitt 3, Hvordan Yescarta gis).

Advarsler og forsiktighetsregler

Yescarta er laget av dine egne hvite blodceller og må kun gis til deg (autolog bruk).

Før du gis Yescarta skal du fortelle det til legen din dersom du:

- har problemer med nervesystemet (slik som kramper, slag eller hukommelsestap)
- har nyreproblemer
- har lave blodcellenivåer (blodverdier)
- har fått en stamcelletransplantasjon i løpet av de siste 4 månedene
- har noen problemer med lunger, hjerte eller blodtrykk (lavt eller høyt)
- har tegn eller symptomer på transplantat-mot-vert-sykdom. Dette skjer når transplanterte celler angriper kroppen din, slik at du får symptomer, slik som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring
- merker at symptomene på kreften blir verre. Hvis du har lymfom, kan dette inkludere feber, svakhet, nattesvette, plutselig vekttap
- har en infeksjon. Infeksjonen vil bli behandlet før Yescarta-infusjonen
- har hatt infeksjon med hepatitt B, hepatitt C eller humant immunsviktvirus (hiv)

Hvis noe av det ovenfor gjelder for deg (eller du ikke er sikker), snakk med legen før du gis Yescarta. Det kan hende at legen følger deg spesielt opp under behandlingen med Yescarta.

Prøver og kontroller**Før du gis Yescarta vil legen:**

- Kontrollere lungene, hjertet, nyrene og blodtrykket.
- Se etter tegn på infeksjon eller betennelse og bestemme om du trenger behandling før du gis Yescarta.
- Kontrollere om kreften blir verre.
- Se etter tegn på transplantat-mot-vert-sykdom som kan forekomme etter en transplantasjon. Dette skjer når de transplanterte cellene angriper kroppen din og forårsaker symptomer som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.
- Kontrollere blodet ditt for urinsyre og for hvor mange kreftceller som finnes i blodet ditt. Dette vil vise om det er sannsynlig at du kommer til å utvikle en tilstand som kalles tumorlysesyndrom. Du kan gis legemidler som bidrar til å forhindre tilstanden.
- Kontrollere for hepatitt B-, hepatitt C- eller hiv-infeksjon.
- Kontrollere om du har fått en vaksine i løpet av de siste 6 ukene eller planlegger å få en i løpet av de neste månedene.
- Kontrollere om du tidligere har fått en behandling som binder seg til proteinet CD19.

I noen tilfeller er det kanskje ikke mulig å gjennomføre den planlagte behandlingen med Yescarta.

Dersom infusjonen med Yescarta utsettes i mer enn 2 uker etter at du har fått lymfodepleterende kjemoterapi, kan det hende du må få mer kjemoterapi (se også avsnitt 3, Hvordan Yescarta gis).

Etter at du har blitt gitt Yescarta**Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart eller søk umiddelbar legehjelp dersom du får noe av det følgende:**

- Frysninger, ekstrem tretthet, svakhet, svimmelhet, hodepine, hoste, kortpustethet eller raske hjerteslag, som kan være symptomer på en tilstand kjent som cytokinfrigjøringsyndrom. Ta temperaturen din to ganger daglig i 3 til 4 uker etter behandlingen med Yescarta. Hvis temperaturen din er høy, oppsøk lege umiddelbart.
- Kramper, skjelving eller talevansker eller uklar tale, bevissthetstap eller nedsatt bevissthetsnivå, forvirring og desorientering, tap av balanse eller koordinasjon.
- Feber (for eksempel temperatur over 38 °C), som kan være et symptom på infeksjon.
- Ekstrem tretthet, svakhet og kortpustethet, som kan være symptomer på mangel på røde blodceller.
- Får lettere blødning og blåmerker, som kan være symptomer på lave nivåer i blodet av celler som kalles blodplater.
- Tåkesyn, synstap eller dobbeltsyn, taleproblemer, svakhet eller klossethet i en arm eller et bein, endring i måten du går på eller problemer med balansen, personlighetsforandringer, endret tankesett, hukommelse og orienteringsevne som fører til forvirring. Alle disse kan være

symptomer på en alvorlig og potensielt dødelig tilstand i hjernen, kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse symptomene kan oppstå flere måneder etter at behandlingen er avsluttet, og de utvikler seg vanligvis sakte og gradvis i løpet av uker eller måneder. Det er viktig at din familie eller dine omsorgspersoner også kjenner til disse symptomene, siden de kan legge merke til symptomer du ikke er klar over selv.

Snakk med lege eller sykepleier dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Legen vil regelmessig kontrollere blodverdiene dine, da antallet blodceller og andre blodkomponenter kan reduseres.

Du kan bli bedt om å delta i et register i minst 15 år for bedre å forstå langtidsvirkningene av Yescarta.

Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjoner.

Barn og ungdom

Yescarta må ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år fordi Yescarta ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Yescarta

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Før du får Yescarta skal du fortelle lege eller sykepleier om du tar legemidler som svekker immunsystemet ditt, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan påvirke effekten av Yescarta.

Spesielt må du ikke gis visse vaksiner som kalles levende vaksiner:

- I de 6 ukene før du gis den kortvarige kjemoterapien (som kalles lymfodepleterende kjemoterapi) for å klargjøre kroppen din for Yescarta-cellene.
- Under Yescarta-behandlingen.
- Etter behandlingen mens immunsystemet restitueres.

Rådfør deg med lege hvis du har behov for å ta vaksiner.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi virkningene av Yescarta hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade ditt ufødte barn eller barnet du ammer.

- Dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid etter behandlingen med Yescarta, rådfør deg med legen umiddelbart.
- Du må ta en graviditetstest før behandlingen starter. Yescarta kan kun gis hvis resultatene viser at du ikke er gravid.

Diskuter graviditet med legen hvis du har fått Yescarta.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen personer kan føle seg trette, svimle eller få skjelvinger etter å ha fått Yescarta. Derfor skal du ikke kjøre bil eller bruke tunge maskiner før minst 8 uker etter infusjon, eller før legen forteller deg at du er helt frisk.

Yescarta inneholder natrium, dimetylsulfoksid (DMSO) og rester av gentamicin

Dette legemidlet inneholder 300 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver infusjonspose. Dette tilsvarer 15 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder DMSO og rester av gentamicin, som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

3. Hvordan Yescarta gis

Yescarta vil alltid bli gitt til deg av helsepersonell. Det gis som drypp (infusjon) i en blodåre (intravenøst).

- Siden Yescarta er laget av dine egne hvite blodceller, vil cellene dine bli høstet fra deg for å lage legemidlet ditt. Legen din vil ta litt av ditt blod ved bruk av et kateter som settes inn i en vene (en prosedyre som kalles leukaferese). Noen av de hvite blodcellene separeres fra blodet, og resten av blodet returneres til venen. Dette kan ta 3 til 6 timer og må kanskje gjentas.
- Dine hvite blodceller sendes bort for å lage Yescarta. Det tar vanligvis omtrent 3 til 4 uker før du kan motta Yescarta-behandlingen, men tiden kan variere.

Andre legemidler du får før Yescarta

I løpet av de 30 til 60 minuttene før du gis Yescarta, kan du bli gitt andre legemidler. Dette bidrar til med å forhindre infusjonsreaksjoner og feber. Disse andre legemidlene kan inkludere:

- Paracetamol.
- Et antihistamin, slik som difenhydramin.

Før du får Yescarta vil du få andre legemidler, slik som lymfodepleterende kjemoterapi, som gjør at de modifiserte hvite blodcellene dine i Yescarta, kan øke i antall i kroppen din når du får legemidlet.

Legen eller sykepleieren kontrollerer nøye at det er ditt legemiddel.

Hvordan Yescarta gis

Yescarta vil alltid bli gitt til deg av en lege på et kvalifisert behandlingssted.

- Yescarta gis som en enkeltdose.
- Legen eller sykepleieren gir deg én enkelt infusjon med Yescarta gjennom et kateter som plasseres i blodåren (intravenøs infusjon) i løpet av omtrent 30 minutter.
- Yescarta er en genmodifisert versjon av dine hvite blodceller. Helsepersonellet som håndterer behandlingen, vil derfor ta nødvendige forholdsregler (bruk av hansker og briller) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer, og vil følge lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant materiale for å rydde opp eller kaste materialer som har vært i kontakt med det.

Du må få infusjon med Yescarta på et kvalifisert behandlingssted og bli skrevet ut først når legen din mener det er trygt for deg å reise hjem.

Legen kan ta blodprøver for å kontrollere for bivirkninger.

Etter at Yescarta er gitt

- Du må oppholde deg i nærheten av et sykehus, slik legen har diskutert med deg, i minst 4 uker etter at du har fått Yescarta. Legen din vil anbefale at du kommer tilbake til sykehuset daglig i minst 7 dager og vil vurdere om du trenger å være innlagt på sykehuset i løpet av de første 7 dagene etter infusjonen. Dette er for at legen din skal kunne kontrollere om behandlingen fungerer og om du får noen bivirkninger.

Dersom du glemmer en avtale

Kontakt lege eller behandlingssenter så snart som mulig for å bestille ny time.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Yescarta kan gi bivirkninger på immunsystemet eller nervesystemet ditt. Yescarta kan også øke risikoen for å få en infeksjon. Disse bivirkningene kan være alvorlige eller livstruende og kan føre til død.

Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene etter å ha blitt gitt Yescarta, ettersom du kan ha behov for akutt medisinsk behandling:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Feber, frysninger, lavt blodtrykk som kan forårsake symptomer som svimmelhet eller følelse av besvimelse, rask hjerterytme, uregelmessig hjerterytme (arytmi), lavt oksygennivå i blodet som kan føre til kortpustethet eller pustevansker. Dette kan være tegn på en alvorlig tilstand kalt cytokinfrigjøringsyndrom.
- Tap av bevissthet eller redusert bevissthetsnivå, forvirring eller uorganisert tankegang, hukommelsestap, talevansker eller uklar tale, problemer med å forstå tale som følge av forstyrrelser i hjernens funksjon (encefalopati). Andre tegn kan være ufrivillig skjelving (tremor), plutselig forvirring med uro og rastløshet, desorientering, hallusinasjon eller irritabilitet (delirium), mangel på energi eller styrke, muskelsvakhet, bevegelsesvansker (motorisk dysfunksjon).
- En følelse av å være varm, feber, frysninger eller skjelving, som kan være tegn på infeksjon (inkludert bakteriell eller viral). Infeksjoner kan skyldes unormalt lavt antall hvite blodceller eller lavt antall antistoffer kalt "immunglobuliner" i blodet, som bidrar til å bekjempe infeksjoner.

Andre alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar medisinsk behandling:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Anfall (krampeanfall, inkludert anfall som kan være langvarige og livstruende)
- Plutselig, uventet hjertestans eller hjertesvikt
- Blodpropper: symptomer kan inkludere smerter i brystet eller øvre del av ryggen, pustevansker, opphosting av blod eller krampesmerter, opphovning i ett bein, varm og formørket hud rundt det smertefulle området
- Manglende evne til å puste på egen hånd (respirasjonssvikt)
- Nyresvikt som gjør at kroppen holder på væske
- Opphopning av væske i lungene (lungeødem), som kan føre til pustevansker

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Tilstand med alvorlig betennelse i hele kroppen med symptomer som kan omfatte feber, utslett, forstørret lever, milt og lymfeknuter
- Sviktende funksjon i minst to organer (f.eks. lever, lunger og nyrer) som krever medisinsk behandling og/eller prosedyrer for å gjenopprette normal organfunksjon

Andre mulige bivirkninger

Følgende andre bivirkninger er rapportert med Yescarta.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Redusert antall røde blodceller (celler som transporterer oksygen): symptomer kan inkludere ekstrem tretthet med nedsatt energi
- Lavt antall celler som bidrar til blodlevring (trombocytopeni): symptomer kan inkludere store eller langvarige blødninger
- Lavt nivå av natrium eller fosfat som vises i blodprøver
- Høyt nivå av urinsyre eller sukker (glukose) som vises i blodprøver
- Nedsatt appetitt
- Søvnproblemer
- Hodepine
- Svimmelhet
- Rask hjerterytme

- Uregelmessig hjerterytme (arytmi)
- Lavt blodtrykk
- Høyt blodtrykk
- Hoste
- Kvalme, forstoppelse, diaré, magesmerter, oppkast
- Økt nivå av leverenzymmer som vises i blodprøver
- Hudutslett eller hudproblemer
- Muskel- og leddsmerter, ryggsmarter
- Ansamling av væsker i vev (ødem) som kan føre til opphovning, vektøkning og redusert vannlating
- Ekstrem tretthet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Soppinfeksjon
- Endring av blodets leveringssevne (koagulopati): symptomer kan inkludere store eller langvarige blødninger eller blåmerker
- Overfølsomhet: symptomer inkluderer utslett, elveblest, kløe, opphovning og anafylaksi
- Lavt nivå av albumin, kalium eller kalsium som vises i blodprøver
- Dehydrering
- Vekttap
- Angst
- Stemningslidelser
- Tap av kontroll over kroppsbevegelser
- Svakhet i eller manglende evne til å bevege den ene siden av kroppen, noe som gjør det vanskelig å utføre daglige aktiviteter som å spise eller kle på seg
- Tap av bevegelse i musklene i ansiktet
- Smerter i hender eller føtter
- Muskelspasmer
- Synsendringer som gjør det vanskelig å se ting (synssvekkelse)
- Lavt oksygennivå i blodet
- Væske rundt lungene (pleuravæske)
- Kortpustethet, pustevansker
- Betennelse i nesen
- Munntørhet, problemer med å svelge
- Høyt nivå av bilirubin som vises i blodprøver
- Infusjonsrelaterte reaksjoner: symptomer som svimmelhet eller besvimelse, rødme, utslett, kløe, feber, kortpustethet eller oppkast, magesmerter og diaré
- Smerter

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Lammelse i begge armer og begge bein
- Opphovning i ryggmargen som kan gi delvis eller fullstendig lammelse av armer og bein samt overkropp
- Vanskeligheter med å forstå tall
- Svakhet i beina eller armene
- Nedbrytning av muskelvev som fører til frigjøring av muskelfibre i blodet

Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du opplever noen av bivirkningene oppført ovenfor. Ikke forsøk å behandle symptomene dine selv med andre legemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yescarta

Påfølgende informasjon er bare beregnet på leger.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på beholderen og infusjonsposen etter «EXP».

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ til det skal tines for bruk. Skal ikke fryses på nytt.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yescarta

- Virkestoff er aksikabtagenciloleucel. Hver pasientspesifikke infusjonspose til engangsbruk inneholder en dispersjon med anti-CD19 CAR T-celler i omtrent 68 ml til en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg.
- Andre innholdsstoffer er: Cryostor CS10 (inneholder DMSO), natriumklorid, humant albumin. Se avsnitt 2 "Yescarta inneholder natrium, dimetylsulfoksid (DMSO) og rester av gentamicin".

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller.

Hvordan Yescarta ser ut og innholdet i pakningen

Yescarta er klar til ugjennomsiktig, hvit til rød infusjonsvæske, dispersjon, som leveres i en infusjonspose som er pakket enkeltvis i en metallkassett. Én infusjonspose inneholder omtrent 68 ml celledispersjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPL-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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før du administrerer Yescarta.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

På institusjonen skal Yescarta transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Yescarta skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Arbeidsflater og utstyr som kan ha vært i kontakt med Yescarta, må dekontamineres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra biologisk materiale med humant opphav.

Forberedelse før administrasjon

- Verifiser at pasientens identitet (ID) samsvarer med pasientopplysningene på kassetten med Yescarta.
- Infusjonsposen med Yescarta må ikke tas ut av metallkassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Når pasientens ID er bekreftet, ta infusjonsposen med Yescarta ut av metallkassetten.
- Kontroller at pasientinformasjonen på metallkassetetiketten samsvarer med informasjonen på infusjonsposeetiketten.
- Inspiser infusjonsposen for skader på beholderen før den tines. Dersom infusjonsposen er ødelagt, følg de lokale retningslinjene for håndtering av avfall fra biologisk materiale med humant opphav (eller kontakt Kite umiddelbart).

Tining

- Plasser infusjonsposen i en annen pose.
- Tin Yescarta ved omtrent 37 °C enten i vannbad eller tørr tinemetode helt til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i infusjonsposen for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det er synlige celleklumper i posen, fortsett å blande innholdet i infusjonsposen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Yescarta må ikke vaskes, sentrifugeres og/eller re-suspenderes i annet medium før infusjon. Tining tar omtrent 3 til 5 minutter.
- Etter tining er Yescarta stabil ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) i opptil 3 timer. Infusjonen av Yescarta må imidlertid startes innen 30 minutter etter ferdig tining.

Administrasjon

- Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.
- Legemidlet skal administreres ved et kvalifisert behandlingssted av lege(r) med erfaring fra behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta.
- Påse at minst én dose av tocilizumab per pasient samt akuttutstyr er tilgjengelig før infusjon og i restitueringsperioden. Sykehus må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må det sørges for at egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab er tilgjengelig på stedet.
- Det må verifiseres at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på infusjonsposen.
- Yescarta er kun til autolog bruk.
- Yescarta må administreres som en intravenøs infusjon ved hjelp av lateksfrie intravenøsslanger uten filter til leukoreduksjon i løpet av 30 minutter ved enten gravitasjon eller en peristaltisk pumpe.

- Beveg infusjonsposen forsiktig under infusjon av Yescarta for å forhindre at det dannes celleklumper. Alt innholdet i infusjonsposen må infunderes.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) injeksjonsvæske, oppløsning må brukes til å skylle slangene før og etter infusjon. Etter at hele volumet av Yescarta er infundert, må infusjonsposen skylles med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med tilbakeskylling for å sikre at flest mulig celler blir infundert i pasienten.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Dette kan omfatte skylling av kontaminert hud og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsflater og utstyr som potensielt har vært i kontakt med Yescarta, skal dekontamineres med egnet desinfiseringsmiddel.

Forholdsregler som skal tas for destruksjon av legemidlet

Ikke anvendt legemiddel og alle materialer som har vært i kontakt med Yescarta (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.