

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Yescarta (aksykabtagen cytoleucel) to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19 stosowane w immunoterapii. Aby przygotować produkt Yescarta, od pacjenta pobiera się limfocyty T, które są następnie genetycznie modyfikowane w warunkach *ex vivo* metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) zawierającego mysi jednołańcuchowy fragment Fv anty-CD19 połączony z domeną kostymulującą CD-28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta. Żywotne limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane i z powrotem wprowadzane za pomocą infuzji do organizmu pacjenta, gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek do jednorazowej infuzji ze swoistym dla danego pacjenta produktem Yescarta zawiera około 68 ml dyspersji limfocytów CAR-T anty-CD19, co umożliwia otrzymanie docelowej dawki wynoszącej 2 x 10⁶ żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19/kg masy ciała (zakres od 1 x 10⁶ do 2 x 10⁶ limfocytów/kg) z maksymalną liczbą limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą 2 x 10⁸.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy worek z produktem Yescarta zawiera 300 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Klarowna do opalizującej dyspersja w kolorze od białego do czerwonego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Yescarta musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Yescarta. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją musi być dostępna przynajmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od uprzedniego podania każdej dawki.

Dawkowanie

Yescarta to produkt przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Pojedyncza dawka produktu Yescarta zawiera 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (lub maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej) w około 68 ml dyspersji w worku do infuzji.

Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplecji.

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

- W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamid w dawce 500 mg/m^2 podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 podawanej dożylnie.

Premedykacja

- Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500-1 000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta.
- Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.

Monitorowanie

- Po infuzji pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.
- Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Specjalne grupy pacjentów

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

Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem u pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, HBV lub HCV.

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Skuteczność leczenia była zgodna ze skutecznością leczenia w całej leczzonej populacji pacjentów.

Sposób podawania

Produkt Yescarta jest podawany drogą infuzji dożylniej.

Produktu Yescarta nie wolno naświetlać. NIE używać filtra do deplecji leukocytów.

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

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt Yescarta powinien stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Przygotowanie do infuzji

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem Yescarta.
- Nie wolno wyjmować worka z produktem Yescarta z metalowej kasety, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek z produktem Yescarta z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasety są zgodne z danymi na etykiecie worka.
- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek z produktem nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (lub niezwłocznie przekazać informację do firmy Kite).
- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Yescarta w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozprościć grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Powinno to doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Yescarta nie należy myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny na nowych nośnikach przed infuzją. Rozmrażanie powinno trwać około 3 do 5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Yescarta zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin. Infuzję produktu Yescarta należy jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia.

Podawanie

- Tylko do stosowania autologicznego.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy powinny być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania.
- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Zaleca się założenie centralnego dostępu żylnego w celu podania produktu Yescarta.
- Ponownie zweryfikować ID pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem Yescarta.
- Przed infuzją wypełnić zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu (0,154 mmol sodu/ml).
- Cała zawartość worka z produktem Yescarta powinna zostać podana w infuzji w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.
- Delikatnie masować worek podczas infuzji produktu Yescarta, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego.
- Po podaniu w infuzji całej zawartości worka, przepłukać zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu (0,154 mmol sodu/ml) z tą samą prędkością infuzji, aby upewnić się, że produkt Yescarta został podany w całości.

Instrukcja dotycząca postępowania, przypadkowego narażenia oraz usuwania tego produktu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy bezwzględnie przestrzegać wymogów identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. Aby zapewnić identyfikowalność nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy przechowywać przez okres 30 lat po upływie terminu ważności produktu.

Ogólne

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

Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i(lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.

Należy poinformować pacjentów o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych i czynności narządów.

Powody odroczenia leczenia

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

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

Badania serologiczne

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

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Yescarta nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia.

Choroba współistniejąca

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

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

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

Zespół uwalniania cytokin

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS któregoś stopnia. W przypadku stosowania produktu Yescarta bardzo często stwierdzano ciężkie przypadki CRS, w tym reakcje zagrażające życiu i prowadzące do zgonu, a czas do ich wystąpienia wynosił od 1 do 12 dni (patrz punkt 4.8). O leczeniu CRS decyduje lekarz na podstawie występujących u pacjenta objawów klinicznych oraz zgodnie z algorytmem postępowania w CRS przedstawionym w tabeli 1. W leczeniu CRS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, związanego z podaniem produktu Yescarta, stosowano terapię opartą na inhibitorze receptora interleukiny 6 (IL-6), takim jak tocilizumab.

Ośrodek, w którym odbywa się infuzja produktu Yescarta, musi przystępując do niej dysponować co najmniej 1 dostępną do podania dawką tocilizumabu dla każdego pacjenta. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej z uprzednich dawek.

Pacjentów należy codziennie monitorować w kwalifikowanej placówce klinicznej przez co najmniej 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS. Po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o monitorowaniu pacjentów zdecyduje lekarz.

Należy poinformować pacjentów o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS. Opracowano algorytmy postępowania mające na celu łagodzenie niektórych objawów CRS występujących u pacjentów przyjmujących produkt Yescarta. Obejmują one stosowanie tocilizumabu lub tocilizumabu z kortykosteroidami w przypadkach CRS o nasileniu umiarkowanym, ciężkim lub zagrażającym życiu, jak przedstawiono w tabeli 1. Pacjentów, u których wystąpi CRS w stopniu 2. lub wyższym (np. niedociśnienie, brak odpowiedzi po podaniu płynów lub hipoksja wymagająca podania dodatkowego tlenu), należy monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetryjnej kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. U pacjentów z ciężkim CRS, należy rozważyć wykonanie echokardiogramu w celu oceny czynności serca. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS, należy rozważyć wdrożenie intensywnej terapii w ramach leczenia wspomagającego.

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

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

W celu rozpoznania CRS należy wykluczyć inne przyczyny ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, w tym zakażenie. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej, należy dokonać oceny pod kątem zakażenia i zastosować antybiotyki o szerokim spektrum działania, płyny oraz leczenie podtrzymujące zgodnie z istniejącymi wskazaniami medycznymi.

W przypadku pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć możliwość wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespołu aktywacji makrofagów (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS).

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

Tabela 1: Algorytm postępowania w zespole uwalniania cytokin (CRS)

Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab	Kortykosteroidy
Stopień 1 Objawy wymagają zastosowania tylko leczenia objawowego (np. gorączka, nudności, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie).	W razie braku poprawy po 24 godzinach postępować jak w stopniu 2.	N/A
Stopień 2 Objawy wymagają umiarkowanej interwencji, po której ustępują. Zapotrzebowanie na tlen wynoszące mniej niż 40% FiO ₂ lub hipotensja odpowiadająca na podanie płynów lub małej dawki jednego leku wazopresyjnego, lub toksyczność narządowa 2. stopnia ^b .	Podać tocilizumab ^c w dawce 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać dawki 800 mg). W razie potrzeby podawać tocilizumab co 8 godzin, gdy brak odpowiedzi na dożylnie podanie płynów lub rośnie zapotrzebowanie na tlenoterapię. Nie podawać więcej niż 3 dawki w ciągu 24 godzin; maksymalna całkowita liczba dawek to 4 dawki, jeśli brak poprawy klinicznej dotyczącej objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS lub jeśli brak odpowiedzi na drugą lub kolejną dawkę tocilizumabu, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych sposobów leczenia CRS.	Leczenie jak w stopniu 3., gdy brak poprawy w ciągu 24 godzin od podania tocilizumabu.
Stopień 3 Objawy wymagają poważnej interwencji, po której ustępują. Zapotrzebowanie na tlen przekraczające lub równe 40% FiO ₂ lub hipotensja wymagająca podania dużej dawki leku wazopresyjnego albo zastosowania wielu leków wazopresyjnych, lub toksyczność narządowa 3. stopnia, albo hipertransaminazemia 4. stopnia.	Leczenie jak w stopniu 2.	Podać metyloprednizolon dożylnie w dawce 1 mg/kg dwa razy na dobę lub równoważną dawkę deksametazonu (np. 10 mg dożylnie co 6 godzin). Kontynuować podawanie kortykosteroidów do momentu, gdy zdarzenie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. Gdy brak poprawy, zastosować leczenie jak w stopniu 4. (poniżej).

Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab	Kortykosteroidy
Stopień 4 Objawy zagrażające życiu. Pacjent wymaga zastosowania respiratora lub ciągłej hemodializy żylna-żylna, lub toksyczność narządowa 4. stopnia (z wyjątkiem hipertransaminazemii).	Leczenie jak w stopniu 2.	Podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce dobowej 1 000 mg przez 3 dni, gdy jest poprawa - stosować leczenie jak powyżej. Rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych, gdy brak poprawy lub pogorszenie stanu.

N/A = brak/nie dotyczy

(a) Lee et al 2014.

(b) Leczenie neurologicznych działań niepożądanych – patrz Tabela 2.

(c) Szczegółowe informacje można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego tocilizumabu.

Neurologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych produktem Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie neurologiczne działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Pacjenci z zaburzeniami OUN w wywiadzie, takimi jak drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe, mogą być narażeni na większe ryzyko. Zgłaszano przypadki zakończonego zgonem i ciężkiego obrzęku mózgu u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neurologicznych działań niepożądanych (Tabela 2). Po infuzji pacjentów należy monitorować w kwalifikowanej placówce opieki zdrowotnej co najmniej codziennie przez pierwsze 10 dni pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej. Po tych pierwszych 10 dniach o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przynajmniej przez 4 tygodnie po infuzji i natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe toksyczności neurologicznej. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych i wydolności narządów.

Pacjentów, u których wystąpi toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego, należy monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. W razie ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej, należy wdrożyć intensywną terapię wspomagającą. Należy rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych niemających działania uspokajającego w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi dla działań niepożądanych 2. lub wyższego stopnia. Opracowano algorytmy postępowania mające na celu złagodzenie neurologicznych działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących produkt Yescarta. Obejmują one stosowanie tocilizumabu (w razie współistniejącego CRS) i (lub) kortykosteroidów w przypadku umiarkowanych, ciężkich lub zagrażających życiu neurologicznych działań niepożądanych, jak przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Algorytmy postępowania dotyczące objawów neurologicznych działań niepożądanych

Ocena nasilenia	Współistniejący CRS	Bez współistniejącego CRS
Stopień 2	Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla CRS stopnia 2. Gdy brak poprawy w ciągu 24 godzin po podaniu tocilizumabu: podać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje już innych kortykosteroidów. Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę.	Podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin. Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę.
	Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	

Ocena nasilenia	Współistniejący CRS	Bez współistniejącego CRS
Stopień 3	Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla CRS stopnia 2. Dodatkowo z pierwszą dawką tocilizumabu podać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg powtarzając co 6 godzin. Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę. Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	Podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin. Kontynuować podawanie deksametazonu dopóki zdarzenie nie zostanie zakwalifikowane jako zdarzenie stopnia 1. lub mniejszego, a wówczas stopniowo zmniejszać dawkę.
Stopień 4	Podać tocilizumab jak w tabeli 1 dla CRS stopnia 2. Wraz z pierwszą dawką tocilizumabu podać metyloprednizolon dożylnie w dobowej dawce 1 000 mg oraz kontynuować podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dobowej dawce 1 000 mg przez 2 kolejne dni; w przypadku poprawy stosować leczenie jak powyżej. Gdy brak poprawy, rozważyć podanie metyloprednizolonu 1 000 mg dożylnie 3 razy na dobę lub alternatywne leczenie.^a Rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych bez działania uspokajającego (tj. lewetyracetam) w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej.	Podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce dobowej 1 000 mg przez 3 dni, gdy poprawa - stosować leczenie jak powyżej. Gdy brak poprawy, rozważyć podanie metyloprednizolonu 1 000 mg dożylnie 3 razy na dobę lub alternatywne leczenie.^a

a. Alternatywne leczenie obejmuje (między innymi): anakinrę, siltuksymab, ruksolitynib, cyklofosfamid, immunoglobuliny podawane dożylnie (ang. intravenous immunoglobulin, IVIG) oraz globulinę anty-tymocytarną (ang. anti-thymocyte globulin, ATG).

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Podczas stosowania produktu Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed, w trakcie i po podaniu produktu Yescarta w infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

Po infuzji produktu Yescarta u pacjentów stwierdzano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8) i może ona występować jednocześnie z CRS. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej, należy ocenić, czy nie jest to zakażenie i zastosować antybiotyki o szerokim spektrum działania, płyny oraz leczenie objawowe zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

Reaktywacja HBV

U pacjentów leczonych lekami skierowanymi przeciwko limfocytom B może dojść do reaktywacji HBV, w niektórych przypadkach prowadzącej do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku HBV, HCV i HIV.

Przedłużająca się cytopenia

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu Yescarta u pacjentów przez kilka tygodni może występować cytopenia. Odnotowano bardzo częste występowanie przedłużającej się cytopenii stopnia 3. lub wyższego, w tym małopłytkowość, neutropenię i niedokrwistość, po infuzji produktu Yescarta. Należy monitorować wyniki badań morfologii krwi po infuzji produktu Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Yescarta może wystąpić aplazja limfocytów B, prowadząca do hipogammaglobulinemii. Hipogammaglobulinemię obserwowano bardzo często u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem

Yescarta oraz stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą.

Reakcje nadwrażliwości

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

Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Yescarta mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjentów należy monitorować przez całe życie pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W razie pojawienia się wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.

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

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

Wcześniejsze leczenie terapią anty-CD19

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 300 mg sodu na worek infuzyjny, co odpowiada 15% maksymalnego dziennego dopuszczalnego spożycia sodu, wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej, zgodnie z zaleceniami WHO.

Oczekuje się, że pacjenci zostaną wpisani do rejestru pacjentów, na podstawie którego prowadzona będzie obserwacja w celu lepszego poznania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Yescarta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Yescarta.

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa podawania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie i po leczeniu produktem Yescarta. Podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy nie jest zalecane przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem Yescarta oraz do momentu zregenerowania się układu odpornościowego po leczeniu produktem Yescarta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

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

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

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Yescarta przenika do mleka ludzkiego lub przedostaje się do organizmu dziecka karmionego piersią. Należy poinformować kobiety karmiące piersią o ryzyku, na które może być narażone dziecko karmione piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Yescarta ma znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wywołania zdarzeń neurologicznych, w tym zmian stanu psychicznego lub napadów padaczkowych, pacjenci powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich i potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej 8 tygodni od infuzji lub do momentu ustąpienia neurologicznych działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Yescarta w badaniu fazy I/II ZUMA-1, w którym 108 pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem nieziarniczym (NHL) z limfocytów B otrzymywało limfocyty CAR-T w zalecanej dawce w zależności od masy ciała. Mediana okresu obserwacji wyniosła 27,4 miesiąca.

Do najbardziej poważnych i najczęstszych działań niepożądanych należały CRS (93%), encefalopatia (58%) oraz zakażenia (39%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: encefalopatia (22%), zakażenia nieswoistymi patogenami (16%), zakażenia bakteryjne (6%), gorączka neutropeniczna (6%), zakażenia wirusowe (5%) i gorączka (5%).

Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały encefalopatię (31%), zakażenia nieswoistymi patogenami (19%), CRS (11%), zakażenie bakteryjne (9%), afazję (7%), zakażenie wirusowe (6%), stan majaczeniowy (6%), hipotensję (6%) i nadciśnienie (6%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej. Działania te są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Yescarta

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze		
	Bardzo często	Zakażenia nieswoistymi patogenami Zakażenie wirusowe Zakażenie bakteryjne
	Często	Zakażenie grzybicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Bardzo często	Leukopenia Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość
	Często	Koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia
	Często	Nadwrażliwość Histiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Bardzo często	Odwodnienie Zmniejszone łaknienie Hipofosfatemia Hiponatremia Zmniejszenie masy ciała
	Często	Hipokalcemia Hipoalbuminemia
Zaburzenia psychiczne		
	Bardzo często	Majaczenia Lęk
	Często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego		
	Bardzo często	Encefalopatia Ból głowy Drżenie Zawroty głowy Afazja
	Często	Ataksja Neuropatia Drgawki Dyskalkulia Mioklonie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Obrzęk rdzenia kręgowego Zapalenie rdzenia kręgowego Porażenie czterokończynowe
Zaburzenia serca		
	Bardzo często	Tachykardia Arytmia
	Często	Zatrzymanie akcji serca Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		
	Bardzo często	Niedociśnienie Nadciśnienie
	Często	Zakrzepica Zespół przeziąkania włósniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Bardzo często	Kaszel Duszność Hipoksja Wysięk opłucnowy
	Często	Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Bardzo często	Biegunka Nudności Wymioty Zaparcia Ból brzucha Suchość w jamie ustnej
	Często	Dysfagia*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Często	Wysypka
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		
	Bardzo często	Zaburzenia ruchowe Ból kończyn Ból pleców Ból stawów Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Bardzo często	Zmęczenie Gorączka Obrzęk Dreszcze
Badania diagnostyczne		
	Bardzo często	Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny

W tabeli 3 ujęto wyłącznie przypadki cytopenii, które spowodowały (I) wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących następstw klinicznych, (II) wymagały leczenia lub (III) modyfikacji aktualnego leczenia.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

CRS wystąpił u 93% pacjentów. U jedenastu procent (11%) pacjentów wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego (ciężki, zagrażający życiu oraz prowadzący do zgonu). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 12 dni), a mediana czasu trwania 7 dni (zakres od 2 do 29 dni). U dziewięćdziesięciu ośmiu procent pacjentów (98%) doszło do ustąpienia CRS.

Najczęściej występujące objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z CRS obejmowały gorączkę (83%), niedociśnienie (44%), tachykardię (24%), hipoksję (23%) i dreszcze (20%). Ciężkie działania niepożądane, które mogą być związane z CRS, obejmowały: ostre uszkodzenie nerek, migotanie przedsionków, tachykardię komorową, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zespół przeziębienia, niedociśnienie, hipoksję i HLH/MAS. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia - patrz punkt 4.4.

Neurologiczne działania niepożądane

Neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 67% pacjentów. U trzydziestu dwóch procent (32%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (ciężkie lub zagrażające życiu). Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych wynosiła 5 dni (zakres od 1 do 17 dni). Mediana czasu trwania wynosiła 13 dni (zakres: od 1 do 191 dni). U większości pacjentów neurologiczne działania niepożądane ustąpiły, z wyjątkiem 4 pacjentów, u których niepożądane działania neurologiczne utrzymywały się do momentu zgonu; zgony te były spowodowane innymi przyczynami.

Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z neurologicznymi działaniami niepożądanymi były: encefalopatia (58%), ból głowy (40%), drżenie (31%), zawroty głowy (21%), afazja (18%) i stan majaczeniowy (17%). Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym encefalopatię (22%), afazję (4%), stan majaczeniowy (4%) i drgawki (1%), u pacjentów, którym podawano produkt Yescarta.

Inne neurologiczne działania niepożądane były zgłaszane rzadziej w badaniach klinicznych i obejmowały dysfagię (5%), zapalenie rdzenia kręgowego (0,2%) i porażenie czterokończynowe (0,2%).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono wystąpienie obrzęku rdzenia kręgowego, w kontekście neurotoksyczności.

Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia – patrz punkt 4.4.

Gorączka neutropeniczna i zakażenia

Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 36% pacjentów po infuzji produktu Yescarta. Zakażenia wystąpiły u 39% pacjentów w badaniu ZUMA-1. Zakażenia stopnia 3. lub wyższego (ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu) wystąpiły u 26% pacjentów. Zakażenia nieswoistymi patogenami oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 19%, 9% i 6% pacjentów. Najczęstszym miejscem zakażenia były drogi oddechowe. Wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia - patrz punkt 4.4.

Przedłużająca się cytopenia

Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u, odpowiednio, 80%, 45% i 40% pacjentów. Przedłużająca się (utrzymująca się w dniu 30. lub pojawiająca się w dniu 30. lub później) neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u, odpowiednio, 26%, 24% i 10% pacjentów. Utrzymująca się neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego po dniu 93. wystąpiła u, odpowiednio, 11%, 7% i 3% pacjentów. Wskazówki dotyczące leczenia - patrz punkt 4.4.

Hipogammaglobulinemia

W badaniu ZUMA-1 hipogammaglobulinemia wystąpiła u 16% pacjentów. Łącznie 33 (31%) ze 108 pacjentów otrzymywało dożylnie leczenie immunoglobulinami w momencie przeprowadzania analizy po 24 miesiącach. Wskazówki dotyczące leczenia - patrz punkt 4.4.

Immunogenność

Immunogenność produktu Yescarta oceniano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) wykrywającego przeciwciała wiążące FMC63, z których wywodzą się przeciwciała anty-CD19 CAR. U trzech pacjentów przed leczeniem produktem Yescarta badanie przeciwciał anty-FMC63 dało

wynik dodatni. Wpływ tych przeciwciał na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania nie był dostrzegalny.

Specjalne grupy pacjentów

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących oznak przedawkowania produktu Yescarta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

W fazie 2 badania ZUMA-1 odpowiedź farmakodynamiczną oceniano w odstępach 4-tygodniowych po infuzji produktu Yescarta, mierząc przejściowy wzrost stężenia cytokin, chemokin i innych cząsteczek we krwi. Analizowano stężenie cytokin i chemokin, takich jak IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ i IL2R α . Maksymalny wzrost stężeń był obserwowany w okresie pierwszych 14 dni po infuzji, a stężenia z reguły powracały do wartości wyjściowych w ciągu 28 dni.

Ze względu na docelowe, niezwiązane bezpośrednio z nowotworem działanie produktu Yescarta, należy spodziewać się okresu aplazji limfocytów B po leczeniu. W grupie 73 pacjentów, od których uzyskano na początku badania kwalifikujące się do oceny próbki, u 40% wykryto limfocyty B; aplazję limfocytów B obserwowaną u większości pacjentów na początku badania przypisano stosowanym uprzednio terapiom. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrytymi limfocytami B: u 20% wykryto limfocyty B w miesiącu 3., a u 22% - w miesiącu 6. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B zaobserwowano po raz pierwszy w miesiącu 9., gdy u 56% pacjentów wykryto limfocyty B. Ta tendencja do odtwarzania limfocytów B utrzymywała się w czasie: u 64% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 18., a u 77% - w miesiącu 24. Obserwacja pacjentów po

wystąpieniu progresji nie była wymagana, w związku z tym większość kwalifikujących się do oceny próbek stanowiły próbki od pacjentów odpowiadających na leczenie.

Analizy przeprowadzone w celu ustalenia związków między stężeniami cytokin a występowaniem CRS lub zdarzeń neurologicznych wykazały, że z występowaniem neurologicznych działań niepożądanych oraz CRS stopnia 3. lub wyższego były związane wyższe stężenia (maksymalne i AUC po 1 miesiącu) IL-15 oraz IL-6.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

DLBCL, PMBCL i DLBCL powstałe w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (ZUMA-1)
Ogółem 108 pacjentów otrzymało leczenie produktem Yescarta w otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2 prowadzonym na jednej grupie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym NHL z limfocytów B. Skuteczność ustalano na podstawie badania fazy 2 obejmującego 101 pacjentów, w tym pacjentów z potwierdzonym histologicznie DLBCL (N=77), PMBCL (N=8) lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (N=16) wg klasyfikacji WHO z 2008 r. Grupa pacjentów z DLBCL w badaniu ZUMA-1 obejmowała pacjentów z nieokreślonym DLBCL, innymi podtypami DLBCL oraz chłoniakiem z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL) wg klasyfikacji WHO z 2016 r. U czterdziestu siedmiu pacjentów oceniono obecność rearanżacji MYC, BCL-2 i BCL-6. U trzydziestu pacjentów stwierdzono DLBCL z podwójną ekspresją (nadekspresję zarówno MYC, jak i białka BCL-2), u 5 pacjentów stwierdzono HGBCL z rearanżacją genów MYC oraz BCL2 lub BCL6 (podwójna lub potrójna translokacja), a u 2 pacjentów stwierdzono nieokreślonego HGBCL. U sześćdziesięciu sześciu pacjentów przeprowadzono klasyfikację pochodzenia komórek (podtyp wywodzący się z komórek zarodkowych [GCB] lub podtyp wywodzący się z aktywowanych limfocytów B [ABC]). Spośród nich, u 49 pacjentów wystąpił podtyp GCB, a u 17 – podtyp ABC.

Wybrani pacjenci mieli ≥ 18 lat i występowała u nich choroba oporna na leczenie, określana jako choroba postępująca (ang. *progressive disease*, PD) lub stabilna (ang. *stable disease*, SD), na podstawie najlepszej odpowiedzi na ostatnią linię leczenia lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT). Pacjenci oporni na chemioterapię lub tacy, u których nastąpiła wznowa choroby po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, z reguły nie kwalifikowali się do przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych. Zakwalifikowano tych pacjentów, u których wcześniej zastosowano przynajmniej leczenie przeciwciałem anti-CD20 i schemat leczenia zawierający antracykliny. Wyłączono pacjentów chorujących na chłoniaka OUN, z przeszczepieniem allogenicznym komórek macierzystych (SCT) w wywiadzie, lub u których wcześniej zastosowano leczenie anti-CD19 CAR lub inne leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T. Pacjenci z zaburzeniami OUN (jak np. drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe) w wywiadzie, frakcją wyrzutową serca wynoszącą poniżej 50%, saturacją tlenem przy oddychaniu powietrzem w pomieszczeniu wynoszącą poniżej 92% lub z chorobą autoimmunologiczną wymagającą stosowania układowego leczenia immunosupresyjnego nie kwalifikowali się do badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 51,1 miesiąca (nadal trwa). Podsumowanie danych demograficznych pacjentów przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie danych demograficznych dla badania fazy 2. ZUMA-1 (analiza obejmująca okres 12 miesięcy)

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukoferezie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
<i>Wiek (lata)</i>		
Mediana (min., maks.)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Płeć męska	69%	67%
<i>Rasa</i>		
Biała	85%	86%

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukoferezie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
Azjatycka	4%	3%
Czarna	4%	4%
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Średnia liczba uprzednich terapii (min., maks.)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacjenci z chorobą oporną na ≥ 2 uprzednie linie leczenia	77%	76%
Pacjenci, u których nastąpiła wznowa choroby w ciągu 1 roku od ASCT	20%	21%
Pacjenci z Międzynarodowym Indeksie Prognostycznym o wartości 3/4	46%	46%
Pacjenci z chorobą III/IV stopnia zaawansowania	85%	85%

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*, ORR). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych. ORR wstępnie ustalony u pierwszych 92 leczonych pacjentów okazał się znacznie większy niż założony z odsetek wynoszący 20% ($P < 0,0001$).

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

W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji opartej na populacji mITT (wyniki uzyskane od niezależnej komisji rewizyjnej) wskaźniki ORR i CR wynosiły, odpowiednio, 74% i 54%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: od 0,8 do 12,2 miesiąca). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy osiągnęli CR, w porównaniu do pacjentów, których najlepszą

odpowiedzią na leczenie była PR (Tabela 5). Spośród 55 pacjentów, u których wystąpiła CR, u 7 pacjentów wystąpiła SD, a u 10 pacjentów wystąpiła PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet po 12 miesiącach od infuzji produktu Yescarta. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany całkowitego przeżycia (Tabela 5). W analizie 36-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 39,1 miesiąca), mediana całkowitego przeżycia wyniosła 25,8 miesiąca u 47 pacjentów (47*%) wciąż pozostających przy życiu. W analizie 48-miesięcznego okresu (mediana okresu obserwacji w badaniu 51,1 miesiąca), mediana całkowitego przeżycia wyniosła 25,8 miesiąca u 43 pacjentów (44*%) wciąż pozostających przy życiu.

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

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

Tabela 5: Podsumowanie wyników skuteczności uzyskanych w fazie 2. badania ZUMA-1

Kategoria	Wszyscy pacjenci poddani leukoferezie (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Wszyscy leczeni pacjenci (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach	Analiza po 12 miesiącach	Analiza po 24 miesiącach
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Czas trwania odpowiedzi ^a , mediana (zakres) w miesiącach	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Czas trwania odpowiedzi ^a , CR, mediana (zakres) w miesiącach	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Całkowite przeżycie (OS), mediana (miesiące) [95% CI]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
OS po 6 miesiącach (%) [95% CI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
OS po 9 miesiącach (%) [95% CI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
OS po 12 miesiącach (%) [95% CI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
OS po 24 miesiącach (%) [95% CI]	Nie dotyczy	47,7 (38,2, 56,7)	Nie dotyczy	50,5 (40,4, 59,7)

NE, niemierzalne; (nie osiągnięto)

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

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

SCHOLAR-1

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie limfocytów CAR-T anty-CD19 wystąpiło w ciągu od 8 do 15 dni po infuzji produktu Yescarta. Mediana maksymalnego stężenia limfocytów anty-CD19 CAR-T we krwi (C_{max}) wyniosła 38,3 limfocytów/ μ l (zakres od 0,8 do 1513,7 limfocytów/ μ l), przez miesiąc uległa zmniejszeniu do mediany stężenia wynoszącej 2,1 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 167,4 limfocytów/ μ l), a w okresie 3 miesięcy po infuzji produktu Yescarta do mediany stężenia wynoszącej 0,4 limfocytów/ μ l (zakres od 0 do 28,4 limfocytów/ μ l).

Wiek (przedział od 23 do 76 lat) oraz płeć nie miały istotnego wpływu na AUC i C_{max} produktu Yescarta.

Liczba limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR). Mediana stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=71), była o 216% większa niż ta stwierdzana u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=25) (43,6 limfocytów/ μ l *versus* 20,2 limfocytów/ μ l). Mediana $AUC_{Day\ 0-28}$ u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (N=71), wynosiła 253% odpowiadającego stężenia u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (N=25) (562,0 dni x limfocytów/ μ l *versus* 222,0 dni x limfocytów/ μ l).

Produkt Yescarta zawiera ludzkie autologiczne limfocyty T. Przewidywane produkty metabolizmu to typowe produkty degradacji komórek powstałe w wyniku fizjologicznych mechanizmów usuwania komórek. W związku z tym oczekuje się, że podane w infuzji limfocyty CAR-T zostaną z czasem usunięte. Liczba limfocytów CAR-T anty-CD19 zmniejszyła się do wartości początkowej w ciągu 3 miesięcy po infuzji.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości ani genotoksyczności produktu Yescarta.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cryostor CS10
Sodu chlorek
Ludzka albumina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Zamrożony produkt Yescarta zachowuje trwałość przez 1 rok w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Worki z produktem Yescarta trzeba przechowywać w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$); produkt Yescarta musi pozostawać zamrożony do momentu, gdy pacjent będzie gotowy do rozpoczęcia leczenia, aby zapewnić pacjentowi podanie żywych autologicznych komórek.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Jeden worek do kriogenicznego przechowywania pojedynczo zapakowany w kasecie wysyłkowej.

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

Naświetlanie może prowadzić do inaktywacji produktu.

Środki ostrożności podczas transportu i przy usuwaniu produktu leczniczego.

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

Produkt Yescarta zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki ludzkiej krwi. W przypadku niewykorzystanego produktu leczniczego lub odpadów należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego. Wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Yescarta (odpady stałe i ciekłe), należy przetwarzać i usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

Należy bezwzględnie unikać przypadkowego kontaktu z produktem Yescarta. W razie przypadkowego kontaktu należy stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego, co może obejmować umycie skażonej skóry i zdjęcie skażonej odzieży. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Yescarta muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym..

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018

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

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

ANEKS II

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

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

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Kluczowe elementy:

Dostępność tocilizumabu i kwalifikacje personelu

W celu zminimalizowania zagrożeń związanych z leczeniem produktem Yescarta, MAH ma obowiązek upewnić się, że szpitale i powiązane z nimi ośrodki, gdzie wydawany jest produkt Yescarta, są jednostkami kwalifikowanymi, zgodnie z uzgodnionym programem kontroli dystrybucji.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów, MAH ma obowiązek zapewnić natychmiastowy dostęp w ośrodku do co najmniej 1 dawki tocilizumabu, stosowanego do leczenia CRS, dla każdego pacjenta. Szpitale powinny mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od poprzedniego podania każdej dawki.

Produkt Yescarta będą otrzymywały tylko szpitale i powiązane z nimi kwalifikowane ośrodki, jedynie gdy fachowy personel medyczny zaangażowany w leczenie pacjenta ukończył program edukacyjny w tym zakresie.

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

Program edukacyjny dla HCP

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

- ułatwieniu rozpoznania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,
- leczeniu CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,
- zapewnieniu odpowiedniego monitorowania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych,
- ułatwieniu przekazania pacjentom wszystkich istotnych informacji,
- zapewnieniu odpowiedniego i prawidłowego zgłaszania działań niepożądanych,
- zapewnieniu dostępności szczegółowych instrukcji dotyczące procedury rozmrażania,
- zapewnieniu przed rozpoczęciem leczenia dostępności w ośrodku co najmniej 1 dawki tocilizumabu dla każdego pacjenta.

Program edukacyjny dla pacjentów

Ma poinformować i wyjaśnić pacjentom:

- ryzyko wystąpienia CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Yescarta,
- potrzebę niezwłocznego zgłaszania objawów lekarzowi prowadzącemu,
- potrzebę pozostawiania w pobliżu ośrodka, gdzie podany został produkt Yescarta przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji produktu Yescarta,
- potrzebę noszenia zawsze przy sobie karty informacyjnej dla pacjenta.

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

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

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): w celu oceny profilu bezpieczeństwa stosowania, w tym długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z limfocytów B, leczonych aksykabtageniem cytoleucelem po wydaniu pozwolenia, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedstawić badanie na podstawie rejestru.	• Raporty o bezpieczeństwie stosowania: Coroczne raporty o bezpieczeństwie stosowania i okresowe raporty sporządzane co 5 lat • Końcowy raport z wyników badania: Grudzień 2038

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY POJEMNIK (KASETA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Jeden jałowy worek do infuzji.

Zawartość: około 68 ml dyspersji komórek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie naświetlać.

Wyłącznie do podania dożylnego.

Delikatnie mieszać zawartość worka podczas rozmrażania.

NIE używać filtra do deplekcji leukocytów.

UWAGA: potwierdź ID pacjenta przed infuzją.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać zamrożony produkt w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
Nie zamrażać ponownie.

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

Zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki ludzkiej krwi.
Niewykorzystany lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1299/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

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

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK DO INFUZJI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

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

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

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

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.
Zweryfikować ID pacjenta.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji aksykabtagen cytoleucel (CAR+ żywotne limfocyty T)

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

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi kartę informacyjną dla pacjenta. Należy się z nią dokładnie zapoznać i stosować się do instrukcji w niej zawartych.
- Kartę informacyjną dla pacjenta należy zawsze okazać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyty lub w razie pobytu w szpitalu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

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

Lek jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z jego własnych zmodyfikowanych białych krwinek i przeznaczony do jednorazowego podania. Jest on podawany w postaci kroplówki (*infuzji*) do żyły (*dożylnie*).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yescarta

Kiedy nie przyjmować leku Yescarta jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent podejrzewa, że może być uczulony, powinien zwrócić się do lekarza o radę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Yescarta został sporządzony z własnych krwinek białych pacjenta i można go podawać wyłącznie jemu (*stosowanie autologiczne*).

Przed przyjęciem leku Yescarta pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli:

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

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

Badania i kontrole

Przed podaniem leku Yescarta lekarz:

- Wykona badanie płuc, serca oraz ciśnienia krwi.
- Zbada pacjenta pod kątem zakażenia; każde zakażenie będzie leczone przed podaniem leku Yescarta.
- Sprawdzi, czy choroba nowotworowa nie uległa nasileniu.
- Zbada pacjenta pod kątem objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która może wystąpić po przeszczepie.
- Wykona badanie stężenia kwasu moczowego we krwi oraz liczby komórek nowotworowych we krwi pacjenta. Pozwoli to ocenić możliwość wystąpienia choroby zwanej zespołem rozpadu guza. Pacjent może otrzymać leki w ramach profilaktyki tej choroby.
- Wykona badanie pod kątem zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C.
- Sprawdzi, czy pacjent otrzymał szczepionkę w ostatnich 6 miesiącach lub planuje przyjąć szczepionkę w następnych kilku miesiącach.

Po przyjęciu leku Yescarta

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią:

- dreszcze, skrajne zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszności lub przyspieszone tętno, które mogą być objawami stanu nazywanego zespołem uwalniania cytokin. Temperaturę należy mierzyć dwa razy dziennie przez 3 do 4 tygodni po podaniu leku Yescarta. Jeśli temperatura jest wysoka, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza,
- napady drgawek, drżenia lub trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa, utrata przytomności lub zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientacja, zaburzenia równowagi lub koordynacji,
- gorączka, która może być objawem zakażenia,
- skrajne zmęczenie, osłabienie i duszności, które mogą być objawami braku czerwonych krwinek,
- krwawienia i zasinienia, które mogą być objawami zmniejszonej liczby komórek krwi nazywanych płytkami krwi.

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

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

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

W niektórych przypadkach planowana terapia lekiem Yescarta może nie być możliwa. Na przykład:

- jeśli infuzja leku Yescarta jest opóźniona o ponad 2 tygodnie po otrzymaniu przygotowawczej chemioterapii. Może być konieczne zastosowanie dodatkowej przygotowawczej chemioterapii.

Dzieci i młodzież

Leku Yescarta nie należy stosować u dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Yescarta a inne leki

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

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

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

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

Pacjent powinien porozmawiać z lekarzem w razie konieczności przyjęcia szczepień.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci mogą odczuwać zmęczenie lub zawroty głowy albo drżenie po przyjęciu leku Yescarta. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać ciężkich maszyn przez co najmniej 8 tygodni po infuzji lub do momentu uzyskania zgody od lekarza.

Lek Yescarta zawiera sól

Lek ten zawiera 300 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdym worku infuzyjnym. Odpowiada to 15% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

3. Jak stosować lek Yescarta

Lek Yescarta będzie zawsze podawany przez fachowy personel medyczny.

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

Leki podawane przed terapią lekiem Yescarta

W ciągu 30 do 60 minut przed podaniem leku Yescarta, pacjent może otrzymać inne leki. Ma to zapobiec reakcjom związanym z infuzją oraz gorączce. Do leków tych mogą należeć:

- paracetamol,
- leki przeciwhistaminowe, takie jak difenhydramina.

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

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

Sposób podania leku Yescarta

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

- Lek Yescarta podawany jest w jednorazowej dawce.
- Lekarz lub pielęgniarka poda lek Yescarta przez cewnik umieszczony w żyłę pacjenta (infuzja *dożylna*) w jednorazowej infuzji trwającej około 30 minut.
- Lek Yescarta zawiera genetycznie zmodyfikowane własne białe krwinki pacjenta. W związku z tym fachowy personel medyczny podający lek podejmie odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic i okularów), aby uniknąć ryzyka przeniesienia chorób zakaźnych i będzie przestrzegał lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego w zakresie czyszczenia lub usuwania wszelkich materiałów, które miały kontakt z tym lekiem.

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

Lekarz może zlecić badania krwi w kierunku działań niepożądanych.

Po otrzymaniu leku Yescarta

- Należy zorganizować pozostanie w pobliżu szpitala, w którym pacjent otrzymał leczenie, przez przynajmniej 4 tygodnie po otrzymaniu leku Yescarta. Lekarz zaleci, aby pacjent codziennie zgłaszał się do szpitala przez co najmniej 10 dni i rozważy, czy nie powinien pozostać w szpitalu przez pierwsze 10 dni po infuzji. Pozwoli to sprawdzać, czy leczenie działa oraz udzielić pomocy w razie wystąpienia działań niepożądanych.

W przypadku opuszczenia którejkolwiek wizyty, należy jak najszybciej skontaktować się telefonicznie z lekarzem lub kwalifikowaną placówką kliniczną i wyznaczyć nowy termin wizyty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Lek Yescarta może powodować działania niepożądane dotyczące układu odpornościowego, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu i mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszano następujące działania niepożądane leku Yescarta:

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

- gorączka, dreszcze, obniżone ciśnienie krwi, które może powodować takie objawy jak: zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, płyn w płucach; objawy te mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu (wszystkie są objawami zespołu uwalniania cytokin),
- gorączka lub dreszcze,
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (komórek transportujących tlen), co może powodować skrajne zmęczenie i brak energii,
- niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy,
- nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha lub wymioty,
- ból głowy, zaburzenia świadomości, trudności z mówieniem, pobudzenie, drżenie,
- zmniejszona liczba białych krwinek, które są istotne dla zwalczania zakażeń,
- zmniejszone stężenie sodu, fosforu lub potasu w wynikach badań krwi,
- zmiany rytmu serca lub częstości akcji serca,
- stan lękowy;
- zmniejszona liczba komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi (małopłytkowość),
- zakażenia krwi spowodowane bakteriami, wirusami lub inne rodzaje zakażeń;
- duszność, kaszel,
- małe stężenia przeciwciał nazywanych immunoglobulinami, co może prowadzić do wystąpienia zakażeń,
- wysokie ciśnienie krwi,
- obrzęk kończyn, płyn wokół płuc (wysięk opłucnowy),
- ból mięśni i stawów, ból kręgosłupa,
- skrajne zmęczenie,
- odwodnienie,
- zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała,
- splątanie,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych widoczna w badaniach krwi,
- suchość w ustach,
- mała zawartość tlenu we krwi,
- ból dłoni lub stóp.

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

- trudności w zrozumieniu liczb, utrata pamięci, napady drgawek, utrata kontroli ruchowej,
- niewydolność nerek, na skutek której organizm zatrzymuje płyny, stan może być ciężki i zagrażać życiu,
- płyn w płucach,
- zakażenie płuc,
- nagłe, niespodziewane zatrzymanie pracy serca (zatrzymanie akcji serca), jest to stan ciężki i zagrażający życiu,
- niewydolność serca,
- skurcze mięśni,
- trudności w połykaniu,
- przesączenie płynu z naczyń krwionośnych do otaczających tkanek. Może to prowadzić do zwiększenia masy ciała i trudności z oddychaniem,
- zmniejszone stężenie wapnia w wynikach badań krwi,
- zakażenia krwi powodowane przez grzyby,

- zmniejszone stężenie albumin widoczne w badaniach krwi,
- wysypka skórna,
- zwiększone stężenie bilirubiny, wskaźnika czynności wątroby, widoczne w badaniach krwi,
- oznaki i objawy zakrzepów krwi,
- zaburzenia snu,
- nadwrażliwość.

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- zapalenie i obrzęk rdzenia kręgowego, co może spowodować częściowe lub całkowite porażenie kończyn i tułowia.

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Yescarta

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać lek zamrożony w warunkach fazy gazowej ciekłego azotu $\leq -150^{\circ}\text{C}$ do momentu rozmrożenia przed zastosowaniem.

Nie zamrażać ponownie.

Ten lek zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki ludzkiej krwi. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego. Lek ten będzie podawany przez wykwalifikowany personel medyczny, który będzie odpowiedzialny za właściwe usunięcie leku. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yescarta

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

Jak wygląda lek Yescarta i co zawiera opakowanie

Lek Yescarta ma postać klarownej do opalizującej dyspersji do infuzji w kolorze od białego do czerwonego. Jest dostarczany w worku do infuzji zapakowanym pojedynczo w metalowej kasecie. Jeden worek do infuzji zawiera około 68 ml dyspersji komórek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

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

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

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

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

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

- Produkt Yescarta zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki ludzkiej krwi. Należy stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego, mających zastosowanie do takich produktów.
- Produkt Yescarta należy transportować na terenie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.
- Produkt Yescarta przygotowano z autologicznej krwi pacjenta pobranej podczas leukaferazy. Postępowanie z materiałem z leukaferazy i produktem Yescarta może być obciążone ryzykiem przeniesienia zakażeń wirusowych na fachowy personel medyczny podający produkt. W związku z tym fachowy personel medyczny powinien stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary) w trakcie postępowania z materiałem z leukaferazy lub przygotowania produktu Yescarta, aby uniknąć ryzyka przeniesienia chorób zakaźnych.
- Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Yescarta, muszą być odkażone zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego.

Przygotowanie do infuzji

- Zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem Yescarta.
- Nie wolno wyjmować worka z produktem Yescarta z metalowej kasety, gdy brak zgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta wyjąć worek z produktem Yescarta z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie metalowej kasety są zgodne z danymi na etykiecie worka.
- Przed rozmrożeniem sprawdzić, czy worek z produktem nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego (lub niezwłocznie skontaktować się z firmą Kite).
- Umieścić worek do infuzji w drugim worku.
- Rozmrozić produkt Yescarta w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Delikatnie wymieszać zawartość worka, aby rozprosząć grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Powinno to doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu Yescarta nie należy myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny w nowych nośnikach przed infuzją. Rozmrażanie powinno trwać około 3-5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt Yescarta zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin. Infuzję produktu Yescarta należy jednak rozpocząć w ciągu 30 minut od rozmrożenia.

NIE używać filtra do deplekcji leukocytów.

Podawanie

- Produkt musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza (lekarzy) z doświadczeniem w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych i przeszkolonego (przeszkolonych) w podawaniu produktu Yescarta i postępowaniu u pacjentów leczonych tym produktem.
- Należy upewnić się, że dla każdego pacjenta dostępna jest co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy przed infuzją i podczas rekonwalescencji. Szpitale powinny mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od uprzedniego podania każdej dawki.

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

Usuwanie produktu Yescarta

- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpady, które miały kontakt z produktem Yescarta (odpady stałe i ciekłe), należy przetwarzać i usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Yescarta, muszą być odfekowane odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

Przypadkowy kontakt

- Należy bezwzględnie unikać przypadkowego kontaktu z produktem Yescarta. W razie przypadkowego kontaktu należy stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzenia ludzkiego, co może obejmować umycie skażonej skóry i zdjęcie skażonej odzieży.