

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Yescarta (Axicabtagen ciloleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche *ex vivo* transduziert wurden, indem ein retroviraler Vektor mit Expression eines chimären Anti-CD19-Antigenrezeptors (CAR) verwendet wurde, der ein murines einzelkettiges Anti-CD19-variables Fragment (scFv) verknüpft mit einer kostimulatorischen Domäne von CD28 und einer Signaldomäne von CD3-zeta umfasst.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Yescarta enthält Axicabtagen ciloleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel verpackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthält.

Jeder Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Infusionsdispersion.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Infusionsbeutel Yescarta enthält 300 mg Natrium und 3,4 ml Dimethylsulfoxid (DMSO). Yescarta kann Reste von Gentamicin enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine klare bis opake, weiße bis rote Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Yescarta muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome, CRS*) müssen vor der Infusion mindestens 1 Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer zusätzlichen Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

Yescarta ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem Infusionsbeutel. Die Zieldosis beträgt 2×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (innerhalb eines Bereichs von 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und darüber.

Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion begonnen wird (d. h. das Datum der Verfügbarkeit des Produkts für den Versand).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion, das aus intravenös angewendetem Cyclophosphamid 500 mg/m² und intravenös angewendetem Fludarabin 30 mg/m² besteht, muss vor der Infusion von Yescarta angewendet werden. Die hierfür empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Yescarta.

Prämedikation

- Es wird ca. 1 Stunde vor der Infusion von Yescarta eine Prämedikation mit oralem Paracetamol 500-1 000 mg und intravenösem oder oralem Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg oder äquivalenten Arzneimitteln empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

- Die Patienten müssen in den ersten 7 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte können eine Hospitalisierung für die ersten 7 Tage oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufhalten.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer Human-Immundefizienz-Virus (HIV)-, Hepatitis-B-Virus (HBV)- und Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Yescarta bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Yescarta ist mittels intravenöser Infusion anzuwenden.

Yescarta darf nicht bestrahlt werden. Es darf KEIN leukozytendepletierender Filter verwendet werden.

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Yescarta-Infusionsbeutel und der Kassette übereinstimmt.

Anwendung

- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Yescarta ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen. Es muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Yescarta-Infusionsbeutel übereinstimmt.
- Nachdem die Schläuche gespült wurden, muss der gesamte Inhalt des Yescarta-Infusionsbeutels innerhalb von 30 Minuten infundiert werden, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Yescarta, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Gentamicin (ein möglicherweise im Spurenbereich vorhandener Rückstand).

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Yescarta ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Vor der Infusion muss die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Infusionsbeutel und der Kassette von Yescarta abgeglichen werden. Yescarta darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Infusionsbeutel und dem Kassettenetikett nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Allgemein

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Yescarta-Behandlung verbunden sind, muss die Infusion verschoben werden, wenn auf den Patienten einer der folgenden Zustände zutrifft:

- Bestehende schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere Reaktionen bezüglich der Lunge oder des Herzens oder Hypotonie), einschließlich jener, die durch vorangegangene Chemotherapien entstanden sind.
- Aktive unkontrollierte Infektion.
- Aktive *Graft-versus-host-disease* (GvHD).

In manchen Fällen kann die Behandlung nach der Anwendung des Chemotherapieschemas zur Lymphozytendepletion verschoben werden. Wenn die Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem der Patient die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten hat, verschoben wird, muss das Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion erneut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überwachung nach der Infusion

Die Patienten müssen in den ersten 7 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte können eine Hospitalisierung für die ersten 7 Tage oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

Die Patienten müssen sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben, wenn Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologischer Nebenwirkungen auftreten. Die Vitalzeichen und Organfunktionen müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung überwacht werden.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Yescarta auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Yescarta anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Serologische Untersuchung

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Yescarta muss ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Begleiterkrankung

Patienten mit aktiver Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Primäres ZNS-Lymphom

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Yescarta bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom vor. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Yescarta bei dieser Population nicht erwiesen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei fast allen Patienten ist zu einem gewissen Grad ein CRS aufgetreten. Im Zusammenhang mit Yescarta wurde ein schweres CRS, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Reaktionen, sehr häufig beobachtet, wobei die Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 1 bis 12 Tage in ZUMA-1 und ZUMA-7 und 1 bis 11 Tage in ZUMA-5 betrug (siehe Abschnitt 4.8). Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden.

Behandlung des Yescarta-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Vor der Yescarta-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab, ein Interleukin-6-(IL-6)-Rezeptor-Blocker, pro Patient vor Ort sein und zur Anwendung zur Verfügung stehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

Die Behandlung der Patienten sollte auf Grundlage des klinischen Zustands des Patienten und in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen einrichtungsspezifischen und/oder nationalen sowie europäischen/internationalen klinischen Leitlinien erfolgen. Ärzten wird empfohlen, ihre klinische Beurteilung im Einklang mit diesen Standards auszuüben.

Yescarta darf nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen angewendet werden, bis diese Erkrankungen abgeklungen sind.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender

Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen Dysfunktion müssen entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sind in Erwägung zu ziehen.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechenden CRS in Erwägung zu ziehen. HLH/MAS sollte gemäß den lokalen einrichtungsspezifischen und/oder nationalen sowie europäischen/internationalen klinischen Leitlinien behandelt werden.

Yescarta expandiert und persistiert nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter. Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung des Yescarta-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Yescarta behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen, auch als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxitätssyndrom (ICANS) bezeichnet, beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen konnten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 6 Tage (Spanne: 1 bis 133 Tage) in ZUMA-1 und ZUMA-7 und 7 Tage (Spanne: 1 bis 177 Tage) in ZUMA-5 nach der Yescarta-Infusion (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Erkrankungen des ZNS in der Anamnese, wie z. B. Krampfanfällen oder zerebrovaskulärer Ischämie, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko. Tödliche und schwerwiegende Fälle von Hirnödemen wurden bei Patienten, die mit Yescarta behandelt wurden, berichtet.

Die Behandlung der Patienten sollte auf Grundlage des klinischen Zustands des Patienten und in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen einrichtungsspezifischen und/oder nationalen sowie europäischen/internationalen klinischen Leitlinien erfolgen. Ärzten wird empfohlen, ihre klinische Beurteilung im Einklang mit diesen Standards auszuüben.

Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Yescarta beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödlich verlaufende opportunistische Infektionen berichtet, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen.

Patienten müssen vor, während und nach der Yescarta-Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische antimikrobielle Wirkstoffe sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung anzuwenden.

Nach Yescarta-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektion in Betracht zu ziehen und mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, zu behandeln.

Reaktivierung des Virus

Eine HBV-Reaktivierung, die in manchen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führt, kann bei Patienten auftreten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden.

Bei Patienten, die mit Yescarta und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John Cunningham (JC)-Virus berichtet, die zu einer multifokalen progressiven Leukenzephalopathie (PML) führte. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. Bei immunsupprimierten Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlimmernden neurologischen Symptomen sollte die Möglichkeit einer PML in Betracht gezogen werden und es sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden.

Weitere lebensbedrohliche und tödlich verlaufende Fälle einer Reaktivierung von HHV-6 wurden berichtet.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Yescarta-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln und müssen gemäß Standardleitlinien behandelt werden. Nach Yescarta-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie. Das Blutbild der Patienten muss nach der Yescarta-Infusion überwacht werden.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasie auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Yescarta behandelten Patienten sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypogammaglobulinämie macht Patienten anfälliger für Infektionen. Die Immunglobulkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen und müssen im Falle rezidivierender Infektionen durch Infektionsprophylaxe, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen und gemäß den Standardleitlinien gehandhabt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es können allergische Reaktionen unter Yescarta-Infusion auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf DMSO oder residuale Gentamicin in Yescarta zurückzuführen sein.

Sekundäre Malignome, einschließlich mit T-Zell- und myeloischem Ursprung

Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich Yescarta, berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapie berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Wenn ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, ist das Unternehmen zu kontaktieren, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Das myelodysplastische Syndrom und akute myeloische Leukämie, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, sind bei Patienten nach einer Behandlung mit Yescarta aufgetreten.

Die Patienten sind lebenslang auf sekundäre Malignome zu überwachen.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, das schwerwiegend sein kann, wurde gelegentlich beobachtet. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder einer hohen Tumorlast vor der Yescarta-Infusion Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS müssen überwacht werden und bei einem Auftreten gemäß Standardleitlinien behandelt werden.

CD19-negative Erkrankung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Yescarta bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben. Yescarta wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Es liegen nur begrenzte Daten von mit Yescarta behandelten CD19-negativen Patienten vor und es ist möglich, dass CD19-negative Patienten im Vergleich zu CD19-positiven Patienten einen geringeren Nutzen aus der Behandlung ziehen. Patienten mit einem gemäß Immunhistochemie CD19-negativen Status können trotzdem CD19 exprimieren und es wurde gezeigt, dass diese einen Nutzen aus der Behandlung mit Yescarta ziehen. Die potenziellen Risiken und der mögliche Nutzen im Zusammenhang mit der Behandlung von CD19-negativen Patienten mit Yescarta sollten in Betracht gezogen werden.

Langzeit-Nachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Yescarta genauer zu beschreiben.

Sonstige Bestandteile (Natrium)

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusionsbeutel, entsprechend 15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Yescarta durchgeführt.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann die Aktivität von Yescarta beeinflussen. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide vor der Infusion wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe von Kortikosteroiden gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Toxizitäten beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Yescarta wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Yescarta und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Yescarta-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphozytendepletion zu entnehmen.

Es liegen unzureichende Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Verhütung nach einer Behandlung mit Yescarta auszusprechen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Yescarta bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Yescarta durchgeführt,

um zu beurteilen, ob die Anwendung bei einer Schwangeren schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Yescarta potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, wenn sie plazentagängig sind, zu einer fotalen Schädigung, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Yescarta bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere müssen hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Yescarta-Therapie muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Bei Neugeborenen von mit Yescarta behandelten Müttern muss die Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen sowie der Anzahl der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Yescarta in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen müssen über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Yescarta verzichtet werden soll / die Behandlung mit Yescarta zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über die Auswirkung von Yescarta auf die Fertilität verfügbar. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Yescarta hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, müssen Patienten nach der Infusion mindestens 8 Wochen lang oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten stammen von insgesamt 397 erwachsenen Patienten, die mit Yescarta in drei multizentrischen klinischen Zulassungsstudien (ZUMA-1, ZUMA-5 und ZUMA-7) behandelt wurden, und aus Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Nebenwirkungen sind unerwünschte Ereignisse aus Zulassungsstudien und Erfahrungen nach der Markteinführung, die gemäß medizinischer Beurteilung als begründet Axicabtagen ciloleucel zuzuschreiben sind.

Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL, PMBCL und DLBCL, entstanden aus einem folliculären Lymphom, nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Sicherheitsdaten aus ZUMA-1 spiegeln die Exposition gegenüber Yescarta in einer Phase 1/2-Studie wider, in der 108 Patienten basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, CAR-positive T-Zellen erhielten. Die beschriebenen Daten stammen aus der Analyse der 54-Monats-Nachbeobachtung, bei der die mediane tatsächliche Dauer der Nachbeobachtung 23,5 Monate betrug (Spanne: 0,3 bis 68,2 Monate).

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (93 %), Enzephalopathie (60 %) und Infektionen (40 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 51 % der Patienten auf. Die häufigsten ($\geq 5\%$) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (22 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (15 %), bakterielle Infektion (6 %), Virusinfektion (6 %), febrile Neutropenie (5 %) und Fieber (5 %).

Die häufigsten ($\geq 5\%$) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Enzephalopathie (31 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (19 %), CRS (11 %), bakterielle Infektionen (9 %), Delirium (6 %), Hypertonie (6 %), Hypotonie (6 %), erhöhte Transaminasen (6 %) und Virusinfektion (6 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Lymphopenie (99 %), Leukopenie (96 %), Neutropenie (94 %), Anämie (65 %) und Thrombozytopenie (56 %).

DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist

Sicherheitsdaten aus ZUMA-7 spiegeln die Exposition gegenüber Yescarta in einer Phase 3-Studie wider, in der 170 Patienten basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, CAR-positive T-Zellen erhielten. Die beschriebenen Daten stammen aus einer Analyse, bei der die mediane tatsächliche Dauer der Nachbeobachtung 23,2 Monate betrug (Spanne: 1,5 bis 41,3 Monate).

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (92 %), Enzephalopathie (49 %) und Infektionen (45 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 54 % der Patienten auf. Die häufigsten ($\geq 5\%$) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem CRS (17 %), Enzephalopathie (16 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (8 %), Fieber (6 %) und Virusinfektion (5 %).

Die häufigsten ($\geq 5\%$) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Enzephalopathie (19 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (8 %), CRS (6 %) und bakterielle Infektion (5 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Lymphopenie (99 %), Leukopenie (95 %), Neutropenie (94 %), Anämie (41 %) und Thrombozytopenie (26 %).

Follikuläres Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Sicherheitsdaten aus ZUMA-5 spiegeln die Exposition gegenüber Yescarta in einer Phase 2-Studie wider, in der 119 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem FL basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, CAR-positive T-Zellen erhielten. Die beschriebenen Daten stammen aus der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung, bei der die mediane tatsächliche Dauer der Nachbeobachtung 25,9 Monate betrug (Spanne: 0,3 bis 44,3 Monate).

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (77 %), Infektionen (59 %) und Enzephalopathie (47 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 45 % der Patienten auf. Die häufigsten ($\geq 5\%$) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (16 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (12 %), CRS (12 %) und bakterielle Infektion (5 %).

Die häufigsten ($\geq 5\%$) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Enzephalopathie (14 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (11 %), CRS (6 %) und bakterielle Infektion (5 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Lymphopenie (99 %), Leukopenie (94 %), Neutropenie (92 %), Thrombozytopenie (34 %) und Anämie (33 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die in ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) und ZUMA-7 (n = 170) gegenüber Yescarta exponiert wurden, und im Rahmen von Berichten nach der Markteinführung identifiziert. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Im Zusammenhang mit Yescarta identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Sehr häufig	Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern Virusinfektion Bakterielle Infektion
	Häufig	Pilzinfektion
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
	Gelegentlich	Sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Febrile Neutropenie [#] Neutropenie [#] Lymphopenie [#] Leukopenie [#] Anämie [#] Thrombozytopenie [#]
	Häufig	Koagulopathie ^a
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom Erniedrigte Immunglobuline ^b
	Häufig	Überempfindlichkeit
	Gelegentlich	Hämophagozytische Lymphohistiozytose [*]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Hyponatriämie [#] Hypophosphatämie [#] Hyperurikämie ^{**} Hyperglykämie [#] Verminderter Appetit ^c
	Häufig	Hypokaliämie [#] Hypokalzämie [#] Hypoalbuminämie [#] Dehydrierung ^d Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen		
	Sehr häufig	Delirium ^e Insomnie
	Häufig	Angst Affekterkrankung ^f
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Enzephalopathie ^g Tremor ^h Kopfschmerzen ⁱ Schwindelgefühl ^j
	Häufig	Ataxie ^k Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus Hemiparese Gesichtslähmung ^l Periphere Neuropathie ^m Myoklonus

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Tetraplegie Rückenmarködem Myelitis Dyskalkulie
Augenerkrankungen	Häufig	Sehverschlechterung ⁿ
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie ^o Arrhythmie ^p
	Häufig	Herzstillstand Herzinsuffizienz ^q
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie ^r Hypertonie
	Häufig	Thrombose ^s Hämorrhagie ^t
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten ^u
	Häufig	Respiratorische Insuffizienz ^v Hypoxie ^w Pleuraerguss Lungenödem Dyspnoe ^x Nasenentzündung ^y
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Erbrechen Diarrhoe ^z Verstopfung Abdominalschmerzen ^{aa} Übelkeit
	Häufig	Dysphagie*** Mundtrockenheit ^{bb}
Leber- und Gallenerkrankungen		
	Sehr häufig	Erhöhte Transaminasen ^{cc}
	Häufig	Hyperbilirubinämie ^{dd}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Sehr häufig	Ausschlag ^{ee}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Sehr häufig	Motorische Funktionsstörung ^{ff} Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^{gg}
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Häufig	Nierenfunktionsstörung ^{hh}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Fieber ⁱⁱ Ödem ^{jj} Müdigkeit ^{kk} Schüttelfrost
	Häufig	Infusionsbedingte Reaktion Schmerzen
	Gelegentlich	Multiorganversagen

* Hämophagozytische Lymphohistiozytose wurde im Zusammenhang mit CRS berichtet

** Hyperurikämie wurde im Rahmen einer gepoolten Analyse von 227 erwachsenen Patienten, die in ZUMA-1 und ZUMA-5 mit Yescarta behandelt wurden, identifiziert

*** Dysphagie wurde in Zusammenhang mit neurologischer Toxizität und Enzephalopathie berichtet.

Häufigkeit basiert auf Laborparametern von Grad 3 oder höher

- a. Koagulopathie umfasst Koagulopathie, Fibrinogen im Blut erniedrigt, Fibrinogen im Blut erhöht, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Hypofibrinogenämie, international normalized ratio erhöht, Prothrombinspiegel erniedrigt, Prothrombinzeit verlängert
- b. Erniedrigte Immunoglobuline umfasst Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Hypogammaglobulinämie
- c. Verminderter Appetit umfasst verminderter Appetit, Hypophagie

- d. Dehydratation umfasst Dehydratation, Hypovolämie.
- e. Delirium umfasst Delirium, Agitation, Wahn, Desorientierung, Halluzination, Unruhe
- f. Affekterkrankung umfasst impulsives Verhalten, Stimmungsänderung, Depression, Panikattacke
- g. Enzephalopathie umfasst Enzephalopathie, Agraphie, veränderter Bewusstseinszustand, Amnesie, Aphasie, Aphonie, Apraxie, kognitive Störung, Verwirrtheitszustand, getrübter Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysarthrie, Dysgraphie, Dyskinesie, Dyspraxie, Hypersomnie, Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (JCANS), Lethargie, Leukenzephalopathie, Verlust des Bewusstseins, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, geistige Beeinträchtigungen, veränderter Gemütszustand, metabolische Enzephalopathie, Neurotoxizität, langsame Sprache, Somnolenz, Sprachstörung, Stupor, toxiche Enzephalopathie
- h. Tremor umfasst Tremor, Titubation des Kopfes
- i. Kopfschmerzen umfassen Kopfschmerzen, Kopfbeschwerden, Spannungskopfschmerz
- j. Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl, Schwindel orthostatisch, Präsynkope, Synkope, Vertigo
- k. Ataxie umfasst Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Gangstörung
- l. Gesichtslähmung umfasst Gesichtslähmung, Gesichtsparese
- m. Peripherie Neuropathie umfasst peripherie Neuropathie, Allodynie, zervikale Radikulopathie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Radikulopathie der Lendenwirbel, Parästhesie, peripherie sensorische Neuropathie, Peroneuslähmung
- n. Sehverschlechterung umfasst Sehverschlechterung, Hemianopie, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert
- o. Tachykardie umfasst Tachykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Sinustachykardie
- p. Arrhythmie umfasst Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflimmern, atrioventrikulärer Block, Bradykardie, Rechtsschenkelblock, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm, Extrasystolen, erhöhte Herzfrequenz, unregelmäßige Herzfrequenz, Sinusbradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie
- q. Herzinsuffizienz umfasst Herzinsuffizienz, akute Linksherzinsuffizienz, reduzierte Ejektionsfraktion, Stress-Kardiomyopathie
- r. Hypotonie umfasst Hypotonie, Kapillarlecksyndrom, diastolische Hypotonie, Hypoperfusion, Orthostasesyndrom
- s. Thrombose umfasst Thrombose, Thrombose der Vena axillaris, Thrombose der Vena brachiocephalica, tiefe Venenthrombose, Verstopfung eines Medizinprodukts, Embolie, Jugularvenenthrombose, peripherie Embolie, peripherie Ischämie, Lungenembolie, Thrombose der Milzvene, Thrombose im Medizinprodukt
- t. Hämorrhagie umfasst schwere und potenziell tödliche hämorrhagische Ereignisse wie gastrointestinale Blutungen, Lungenblutungen und intrakranielle Blutungen
- u. Husten umfasst Husten, Husten mit Auswurf, Hustensyndrom der oberen Atemwege
- v. Respiratorische Insuffizienz umfasst respiratorische Insuffizienz, akute respiratorische Insuffizienz
- w. Hypoxie umfasst Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt
- x. Dyspnoe umfasst Dyspnoe, Belastungsdyspnoe
- y. Nasenentzündung umfasst allergische Rhinitis, Rhinorrhoe
- z. Diarrhoe umfasst Diarrhoe, Koliitis, Enteritis
- aa. Abdominalschmerzen umfassen Abdominalschmerzen, abdominale Beschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominelle (Druck-)Empfindlichkeit, Dyspepsie, epigastrische Beschwerden
- bb. Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit, Lippentrockenheit
- cc. Erhöhte Transaminasen umfassen Transaminasen erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberenzyme erhöht, Hypertransaminasämie
- dd. Hyperbilirubinämie umfasst Hyperbilirubinämie, Bilirubin im Blut erhöht
- ee. Ausschlag umfasst Ausschlag, Ausschlag an der Applikationsstelle, Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Erythem, Pruritus, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, pustulöser Ausschlag, Urtikaria
- ff. Motorische Funktionsstörung umfasst motorische Funktionsstörung, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelrigidität, Muskelpasmen, Muskelpastik, Muskelzerrung, Muskelverspannung, Muskelzucken, Muskelschwäche
- gg. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfassen Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Arthralgie, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Leistenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten
- hh. Nierenfunktionsstörung umfasst akute Nierenschädigung, Kreatinin im Blut erhöht, Nierenversagen
- ii. Fieber umfasst Hyperthermie, Pyrexie
- jj. Ödem umfasst Ödem, Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem im Genitalbereich, peripheres Ödem, peripherie Schwellung, Schwellung
- kk. Müdigkeit umfasst Müdigkeit, Asthenie, verminderter Aktivitätsgrad, Unwohlsein

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In ZUMA-1 und ZUMA-7 trat ein CRS bei 92 % der Patienten auf. Bei 8 % der Patienten trat ein CRS 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 12 Tage), und die mediane Dauer betrug 7 Tage (Spanne: 2 bis 58 Tage). Neunundneunzig (99 %) der Patienten erholten sich vom CRS. Bei Patienten, die in ZUMA-7 mit der Standardbehandlung (SB) behandelt wurden, wurde kein CRS berichtet.

In ZUMA-5 trat ein CRS bei 77 % der Patienten auf. Bei 6 % der Patienten trat ein CRS 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen

betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 11 Tage), und die mediane Dauer betrug 6 Tage (Spanne: 1 bis 27 Tage). Neunundneunzig (99 %) der Patienten erholten sich vom CRS.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$), die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, beinhalteten Pyrexie (89 %), Hypotonie (50 %), Tachykardie (47 %), Schüttelfrost (30 %) und Hypoxie (24 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schlossen Pyrexie (12 %), Hypotonie (5 %), Hypoxie (3 %), Arrhythmie (3 %), Herzinsuffizienz (2 %), Müdigkeit (2 %), Kopfschmerzen (2 %), Tachykardie (2 %), Herzstillstand (1 %), Dyspnoe (1 %) und Tachypnoe (1 %) ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Neurologische Nebenwirkungen

In ZUMA-1 und ZUMA-7 traten neurologische Nebenwirkungen bei 63 % der Patienten auf. Bei 25 % der Patienten traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Neurologische Toxizitäten traten bei 75 % der Patienten innerhalb der ersten 7 Tage nach der Infusion auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 6 Tage (Spanne: 1 bis 133 Tage). Die mediane Dauer betrug 10 Tage, wobei eine Rückbildung der Symptome bei 66 % der Patienten innerhalb von 3 Wochen nach der Infusion erfolgte.

In ZUMA-5 traten neurologische Nebenwirkungen bei 57 % der Patienten auf. Bei 16 % der Patienten traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Neurologische Toxizitäten traten bei 65 % der Patienten innerhalb der ersten 7 Tage nach der Infusion auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 177 Tage). Die mediane Dauer betrug 14 Tage, wobei eine Rückbildung der Symptome bei 60 % der Patienten innerhalb von 3 Wochen nach der Infusion erfolgte.

Die häufigsten ($\geq 5\%$) neurologischen Nebenwirkungen beinhalteten Enzephalopathie (51 %), Tremor (28 %) und Delirium (14 %). Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen, die bei den Patienten berichtet wurden, schlossen Enzephalopathie (18 %), Tremor (2 %), Delirium (2 %), Hemiparese (1 %) und Krampfanfall (1 %) ein. In ZUMA-7 wurden Enzephalopathie und Tremor bei 49 % bzw. 25 % der mit Yescarta behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 8 % bzw. 1 % der mit SB behandelten Patienten.

Andere neurologische Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien weniger häufig berichtet und beinhalteten Dysphagie (3 %), Myelitis (0,2 %) und Tetraplegie (0,1 %).

Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Febrile Neutropenie wurde nach der Yescarta-Infusion bei 10 % der Patienten beobachtet. Infektionen traten bei 48 % der Patienten auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 19 % der Patienten auf. Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterielle Infektionen und Virusinfektionen 3. oder höheren Grades traten bei 12 %, 6 % bzw. 5 % der Patienten auf. Der häufigste Ort für Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern waren die Atemwege. In ZUMA-7 wurden febrile Neutropenie und Virusinfektion bei 2 % bzw. 16 % der mit Yescarta behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 27 % bzw. 5 % der mit SB behandelten Patienten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Länger anhaltende Zytopenien

Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie), Anämie und Thrombozytopenie 3. oder höheren Grades traten bei 68 %, 31 % bzw. 23 % der Patienten auf. Eine länger anhaltende (an Tag 30 noch bestehende oder an Tag 30 oder später einsetzende) Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades traten bei 26 %, 12 % bzw. 6 % der Patienten auf. In ZUMA-1 trat zum Zeitpunkt der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung eine nach Tag 93 bestehende Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades bei 11 %, 7 % bzw. 3 % der Patienten auf. In ZUMA-7 wurden Neutropenie 3. oder höheren Grades und Thrombozytopenie bei 94 % bzw. 26 %

der mit Yescarta behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 51 % bzw. 63 % der mit SB behandelten Patienten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Hypogammaglobulinämie

Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei 15 % der mit Yescarta behandelten Patienten berichtet. Kumulativ hatten bis zum Zeitpunkt der 54-Monats-Analyse 36 (33 %) von 108 Patienten in ZUMA-1 eine intravenöse Immunglobulintherapie erhalten, 28 (16 %) von 170 Patienten in ZUMA-7 hatten bis zum Zeitpunkt der 23,2-Monats-Analyse eine intravenöse Immunoglobulintherapie erhalten, und 33 (28 %) von 119 Patienten in ZUMA-5 hatten zum Zeitpunkt der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung eine intravenöse Immunglobulintherapie erhalten. In ZUMA-7 wurden erniedrigte Immunglobuline bei 11 % der mit Yescarta behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 1 % der mit SB behandelten Patienten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

Die Immunogenität von Yescarta wurde mittels eines enzymgekoppelten Immunadsorptionstests (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen FMC63, dem Antikörper, der ursprünglich Anti-CD19-CAR zugrunde liegt, untersucht. Elf von 278 Patienten (4 %) wurden vor der Behandlung mit Yescarta in ZUMA-1 und ZUMA-7 positiv auf Anti-FMC63-Antikörper getestet, und 1 Patient (1 %) in ZUMA-7, der vor der Behandlung ein negatives Testergebnis hatte, hatte nach der Behandlung im ELISA-Screening-Test ein positives Ergebnis. Die Ergebnisse eines bestätigenden zellbasierten Assays, bei dem ein korrekt gefalteter und exprimierter extrazellulärer Anteil des CAR (ScFv, Hinge und Linker) verwendet wurde, zeigte, dass alle mit Yescarta behandelten Patienten, die im ELISA-Screening-Test ein positives Ergebnis hatten, zu allen Testzeitpunkten antikörpernegativ waren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Kinetik der initialen Expansion und Persistenz von Yescarta oder die Sicherheit und Wirksamkeit von Yescarta bei diesen Patienten verändert waren. In ZUMA-5 wurden 13 von 116 Patienten (11 %) vor der Behandlung mit Yescarta mittels eines ELISA-Screening-Tests positiv auf Antikörper getestet, und 2 Patienten, die vor der Behandlung negative Testergebnisse hatten, wiesen nach der Behandlung positive Testergebnisse auf. Die Ergebnisse eines bestätigenden zellbasierten Assays zeigten, dass alle Patienten, die mit Yescarta behandelt wurden und ein positives ELISA-Ergebnis hatten, vor, während und nach der Behandlung antikörpernegativ waren.

Besondere Patientengruppen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Yescarta bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor. Sicherheit und Wirksamkeit waren im Allgemeinen zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten im Alter von < 65 Jahren, die mit Yescarta behandelt wurden, vergleichbar. Die Ergebnisse stimmten zwischen Patienten mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Leistungsstatus von 0 und 1 sowie zwischen beiden Geschlechtern überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Yescarta vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, antineoplastische Zell- und Gentherapien; ATC-Code: L01XL03

Wirkmechanismus

Yescarta, ein Arzneimittel zur Immuntherapie mit genetisch veränderten autologen T-Zellen, bindet an CD19-exprimierende Krebszellen und normale B-Zellen. Nach der Bindung der Anti-CD19-CAR-T-Zellen an die CD19-exprimierenden Zielzellen aktivieren die kostimulierenden Domänen CD28 und CD3-zeta nachgeschaltete Signalkaskaden, die bei den T-Zellen zu Aktivierung, Proliferation, Erlangung von Effektorfunktionen und Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führen. Diese Abfolge von Ereignissen führt zur Apoptose und Nekrose der CD19-exprimierenden Zielzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Yescarta-Infusion wurde das pharmakodynamische Ansprechen untersucht, indem der vorübergehende Anstieg der Zytokine, Chemokine und anderer Moleküle im Blut über einen 4-wöchigen Zeitraum gemessen wurde. Die Konzentrationen der Zytokine und Chemokine wie IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ und IL2R α wurden analysiert. Der maximale Anstieg wurde in den ersten 14 Tagen nach der Infusion beobachtet, und die Konzentrationen erreichten in der Regel innerhalb von 28 Tagen wieder den Ausgangswert.

Analysen, die durchgeführt wurden, um Zusammenhänge zwischen Zytokinkonzentrationen und der Inzidenz von CRS oder neurologischen Ereignissen festzustellen, zeigten, dass höhere Konzentrationen nach der Infusion (Spitzenkonzentration und AUC nach 1 Monat) von mehreren immunmodulatorischen und proinflammatorischen Analyten in ZUMA-1, ZUMA-7 und ZUMA-5 mit neurologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades und CRS 3. oder höheren Grades assoziiert waren.

Aufgrund der *on-target-, off-tumor*-Wirkung von Yescarta ist für einen gewissen Zeitraum nach der Behandlung eine B-Zell-Aplasie zu erwarten.

Von 73 Patienten in ZUMA-1 mit auswertbaren Proben zu Studienbeginn hatten 40 % nachweisbare B-Zellen; die bei der Mehrheit der Patienten zu Studienbeginn beobachtete B-Zell-Aplasie wurde auf frühere Therapien zurückgeführt. Nach der Behandlung mit Yescarta verringerte sich der Anteil der Patienten mit nachweisbaren B-Zellen: In Monat 3 hatten 20 % nachweisbare B-Zellen und in Monat 6 hatten 22 % nachweisbare B-Zellen. Der Beginn der Regeneration der B-Zellen wurde erstmals in Monat 9 festgestellt, als 56 % der Patienten nachweisbare B-Zellen hatten. Diese Tendenz der Regeneration der B-Zellen setzte sich mit der Zeit fort, da 64 % der Patienten in Monat 18 und 77 % der Patienten in Monat 24 nachweisbare B-Zellen hatten. Von 141 Patienten in ZUMA-7 mit auswertbaren Proben zu Studienbeginn hatten 57 % nachweisbare B-Zellen. Nach der Behandlung mit Yescarta verringerte sich der Anteil der Patienten mit nachweisbaren B-Zellen: In Monat 3 hatten 38 % nachweisbare B-Zellen und in Monat 6 hatten 41 % nachweisbare B-Zellen. Der Beginn der Regeneration der B-Zellen wurde erstmals in Monat 9 festgestellt, als 58 % der Patienten nachweisbare B-Zellen hatten. Diese Tendenz der Regeneration der B-Zellen setzte sich mit der Zeit fort, da 64 % der Patienten in Monat 18 und 84 % der Patienten in Monat 24 nachweisbare B-Zellen hatten. Von 113 FL-Patienten mit auswertbaren Proben zu Studienbeginn in ZUMA-5 hatten 75 % der Patienten nachweisbare B-Zellen. Nach der Behandlung mit Yescarta verringerte sich der Anteil der Patienten mit nachweisbaren B-Zellen: In Monat 3 hatten 40 % der Patienten nachweisbare B-Zellen. Im Laufe der Zeit wurde eine Regeneration der B-Zellen beobachtet, wobei 61 % der Patienten in Monat 24 nachweisbare B-Zellen hatten. Patienten mussten nach einer Progression nicht nachbeobachtet werden; daher handelte es sich bei der Mehrheit der Patienten mit auswertbaren Proben um Responder.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL, PMBCL und DLBCL, entstanden aus einem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien (ZUMA-1)

Insgesamt 108 Patienten mit r/r, aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase 1/2-Studie mit Yescarta behandelt. Die Wirksamkeit wurde an 101 Patienten in Phase 2 mit histologisch bestätigtem DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) oder DLBCL, entstanden aus einem folliculären Lymphom (N = 16), basierend auf der WHO-Klassifikation 2008, untersucht. DLBCL in ZUMA-1 umfasste Patienten mit nicht anderweitig spezifiziertem DLBCL, anderen DLBCL-Subtypen und HGBL, basierend auf der WHO-Klassifikation 2016. 47 Patienten konnten im Hinblick auf den MYC-, BCL-2- und BCL-6-Status evaluiert werden. Bei 30 Patienten wurde ein DLBCL mit Doppelexpression (Überexpression von sowohl MYC- als auch BCL-2-Protein) festgestellt; 5 Patienten hatten ein HGBL mit *MYC*-, *BCL-2*- oder *BCL-6*-Gen-Re-Arrangements (Mutation von 2 Genen (*double hit*) oder 3 Genen (*triple hit*)); bei 2 Patienten wurde ein nicht anderweitig spezifiziertes HGBL festgestellt. 66 Patienten waren im Hinblick auf ihre B-Zell-Subpopulation (germinaler-B-Zell-Typ [GCB] oder aktiver B-Zell-Typ [ABC]) evaluierbar. 49 dieser Patienten wiesen den GCB-Typ und 17 den ABC-Typ auf.

Infrage kommende Patienten waren mindestens 18 Jahre alt und wiesen eine refraktäre Erkrankung auf; diese war definiert als progrediente Erkrankung (*progressive disease*, PD) oder stabile Erkrankung (*stable disease*, SD) als bestes Ansprechen auf die zuletzt angewandte Therapielinie, oder aber Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT). Patienten, die chemorefraktär waren oder nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ein Rezidiv aufwiesen, waren im Allgemeinen nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet. Patienten mussten zuvor mindestens mit einem Anti-CD20-Antikörper sowie einem Anthracyclin-haltigen Regime behandelt worden sein. Patienten mit einem Lymphom des ZNS, einer vorangegangenen allogenen Stammzelltransplantation (SZT) oder einer vorherigen Therapie mit Anti-CD19-CAR oder anderen genetisch veränderten T-Zellen waren ausgeschlossen. Patienten mit ZNS-Erkrankungen (wie z. B. Krampfanfällen oder zerebrovaskulärer Ischämie) in der Anamnese, einer kardialen Ejektionsfraktion von weniger als 50 %, einer peripheren Sauerstoffsättigung von weniger als 92 % bei Raumluft oder einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Immunsuppression erfordert, waren nicht einschließbar. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 63,1 Monate (noch nicht abgeschlossen). Eine Zusammenfassung der demografischen Patientendaten ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der demographischen Daten für Phase 2 von ZUMA-1 (12-Monats-Analyse)

Kategorie	Alle Leukapheresierten (ITT) Kohorte 1 + 2 (N = 111)	Alle Behandelten (mITT) Kohorte 1 + 2 (N = 101)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Median (min., max.)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Männlich	69 %	67 %
<i>Ethische Zugehörigkeit</i>		
Weiße	85 %	86 %
Asiaten	4 %	3 %
Schwarze	4 %	4 %
<i>ECOG-Status</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Mediane Anzahl vorheriger Therapien (min., max.)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Patienten mit Erkrankung, refraktär gegenüber ≥ 2 vorherigen Therapien	77 %	76 %
Patienten mit Rezidiv innerhalb 1 Jahres nach ASZT	20 %	21 %

Kategorie	Alle Leukapheresierten (ITT) Kohorte 1 + 2 (N = 111)	Alle Behandelten (mITT) Kohorte 1 + 2 (N = 101)
Patienten mit Internationalem Prognostischem Index 3/4	46 %	46 %
Patienten mit Krankheitsstadium III/IV	85 %	85 %

ASZT, autologe Stammzelltransplantation; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; ITT, *intention-to-treat*; mITT, *modified intention-to-treat*

Yescarta wurde als Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg im Anschluss an ein Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion von 500 mg/m² intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m² intravenösem Fludarabin angewendet; die Lymphozytendepletion erfolgte am 5., 4. und 3. Tag vor der Behandlung mit Yescarta. Eine *Bridging*-Chemotherapie zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion war nicht zulässig. Alle Patienten wurden zur Beobachtung nach der Yescarta-Infusion für mindestens 7 Tage hospitalisiert.

Von 111 Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden, erhielten 101 Yescarta. Neun Patienten wurden nicht behandelt, und zwar hauptsächlich aufgrund einer progradienten Erkrankung oder wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach der Aufnahme in die Studie und vor der Lieferung der Zellen. Einer von 111 Patienten erhielt das Arzneimittel nicht, da die Herstellung fehlschlug. Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Lieferung des Arzneimittels betrug 17 Tage (Spanne: 14 bis 51 Tage), und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion betrug 24 Tage (Spanne: 16 bis 73 Tage). Die mediane Dosis betrug $2,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg. ITT war definiert als Anzahl aller Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden; mITT war definiert als Anzahl aller Patienten, die Yescarta erhielten.

Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechraten (*Objective Response Rate*, ORR). Die sekundären Endpunkte beinhalteten Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die Schwere der unerwünschten Ereignisse. Es wurde vorab festgelegt, dass die ORR bei den ersten 92 behandelten Patienten getestet wird; diese war signifikant höher als die vorab festgelegte Rate von 20 % ($p < 0,0001$).

In der primären Analyse (Nachbeobachtung zumindest 6 Monate) betrug die ORR 72 % für die mITT-Population, und die Rate des vollständigen Ansprechens (*Complete Response*, CR) lag bei 51 %, ermittelt durch eine unabhängige Prüfungskommission. In der Analyse der 12-Monats-Nachbeobachtung (Tabelle 3) betrug die ORR 72 %, und die CR-Rate lag bei 51 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,8 bis 6,3 Monate). Die DOR war bei Patienten, die ein CR erreichten, länger als bei Patienten, bei denen im besten Fall ein partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR) erreicht wurde. Von den 52 Patienten, die ein CR erreichten, wiesen 7 Patienten eine SD auf, und 9 zeigten ein PR bei der initialen Bewertung ihres Tumors und gingen nach bis zu 6,5 Monaten zu einem CR über. Die ORR-Ergebnisse für PMBCL und DLBCL, entstanden aus einem folliculären Lymphom, betrugen jeweils 88 %. Die CR-Raten lagen bei 75 % bzw. 56 %. Bei den 111 Patienten in der ITT-Population lagen die ORR bei 66 % und das CR bei 47 %. Andere Ergebnisse standen mit denen der mITT-Population im Einklang.

In der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung lagen die ORR- und CR-Raten basierend auf der mITT-Population (Ergebnisse einer unabhängigen Prüfungskommission) bei 74 % bzw. 54 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,8 bis 12,2 Monate). Die DOR war länger bei Patienten, die ein CR erreichten, verglichen mit Patienten, die bestenfalls ein PR erreichten (Tabelle 3). Von den 55 Patienten, die ein CR erreichten, wiesen 7 Patienten eine SD auf, und 10 zeigten ein PR bei der initialen Bewertung ihres Tumors und gingen nach bis zu 12 Monaten nach der Yescarta-Infusion zu einem CR über. Die mediane Dauer des Ansprechens und das mediane OS wurden nicht erreicht (Tabelle 3). In einer 36-Monats-Analyse (medianer Studiennachbeobachtung 39,1 Monate) betrug das mediane OS 25,8 Monate mit 47 noch lebenden Patienten (47 %*). In einer 48-Monats-Analyse (medianer Studiennachbeobachtung 51,1 Monate) betrug das mediane OS 25,8 Monate mit 43 noch lebenden Patienten (44 %*). In einer 60-Monats-Analyse (medianer

Studiennachbeobachtung 63,1 Monate) betrug das mediane Gesamtüberleben 25,8 Monate mit 42 noch lebenden Patienten (43 %*).

*Die Kaplan-Meier-Schätzung der 3-Jahres-, 4-Jahres- bzw. 5-Jahres-OS-Raten betrug 47 %, 44 % bzw. 43 %.

Im Phase 1-Teil von ZUMA-1 wurden 7 Patienten behandelt. Fünf Patienten sprachen auf die Behandlung an, darunter erreichten 4 ein CR. Bei der Analyse der 12-Monats-Nachbeobachtung waren 3 Patienten 24 Monate nach der Yescarta-Infusion weiterhin in einem CR. Bei der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung waren diese 3 Patienten 30 bis 35 Monate nach der Yescarta-Infusion weiterhin in einem CR.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für Phase 2 von ZUMA-1

Kategorie	Alle Leukapheresierten (ITT) Kohorte 1 + 2 (N = 111)		Alle Behandelten (mITT) Kohorte 1 + 2 (N = 101)	
	12-Monats-Analyse	24-Monats-Analyse	12-Monats-Analyse	24-Monats-Analyse
ORR (%) [95 % KI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a , Median (Spanne) in Monaten	14,0 (0,0; 17,3)	Nicht erreicht (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	Nicht erreicht (0,0; 29,5)
DOR ^a , CR, Median (Spanne) in Monaten	Nicht erreicht (0,4; 17,3)	Nicht erreicht (0,4; 29,5)	Nicht erreicht (0,4; 17,3)	Nicht erreicht (0,4; 29,5)
OS, Median (Monate) [95 % KI]	17,4 (11,6; nicht erreicht)	17,4 (11,6; nicht erreicht)	Nicht erreicht (12,8; nicht erreicht)	Nicht erreicht (12,8; nicht erreicht)
6-Monats-OS (%) [95 % KI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
9-Monats-OS (%) [95 % KI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
12-Monats-OS (%) [95 % KI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
24-Monats-OS (%) [95 % KI]	Nicht zutreffend	47,7 (38,2; 56,7)	Nicht zutreffend	50,5 (40,4; 59,7)

KI, Konfidenzintervall; CR, vollständiges Ansprechen; DOR, Dauer des Ansprechens; ITT, *intention-to-treat*; mITT, *modified intention-to-treat*; ORR, objektive Ansprechrate; OS, Gesamtüberleben

a. Die Dauer des Ansprechens war zum Zeitpunkt der SZT für Patienten zensiert, die die SZT während des Ansprechens erhielten

Hinweis: Die 12-Monats-Analyse hatte eine mediane Nachbeobachtung von 15,1 Monaten. Die 24-Monats-Analyse hatte eine mediane Nachbeobachtung von 27,1 Monaten. Das Gesamtüberleben bezieht sich auf die Zeit vom Datum der Leukapherese (ITT) oder der Yescarta-Infusion (mITT) bis zum Tod durch beliebige Ursache.

SCHOLAR-1

Es handelt sich um eine retrospektive, auf Patientenebene durchgeführte, gepoolte Analyse zum Outcome bei refraktärem, aggressivem NHL (N = 636) (Crump et al., 2017), die die vorab festgelegte historische Vergleichsansprechratrate von 20 % für die Interpretation der Ergebnisse aus ZUMA-1 bestätigen sollte. Die Analyse schloss Patienten ein, die auf ihre letzte Therapielinie nicht angesprochen hatten (SD oder PD) bzw. innerhalb von 12 Monaten nach der ASZT ein Rezidiv erlitten hatten. Das Ansprechen auf die Behandlung und das Überleben bei verfügbarer Standardtherapie wurde untersucht. Die ORR lag bei 26 % [95 % KI (21; 31)], und die CR-Rate betrug 7 % [95 % KI (3; 15)], mit einem medianen OS von 6,3 Monaten.

DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist (ZUMA-7)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Yescarta bei erwachsenen Patienten mit r/r großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL) wurde in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase 3-Studie (ZUMA-7) gezeigt. Bei den meisten eingeschlossenen Patienten wurden überwiegend die Erkrankungs-Subtypen DLBCL und HGBL basierend auf der WHO-Klassifikation 2016 diagnostiziert und alle

Patienten hatten eine Erstlinientherapie mit Rituximab und einer Anthracyclin-basierten Chemotherapie erhalten. Insgesamt wurden 359 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um eine Einzelinfusion von Yescarta oder die SB (definiert als 2 bis 3 Zyklen einer Standard-Chemoimmuntherapie [R-ICE, R-DHAP oder R-DHAX, R-ESHAP oder R-GDP] gefolgt von einer Hochdosistherapie [HDT] und ASZT bei Patienten mit Ansprechen der Erkrankung) zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv \leq 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv $>$ 6 und \leq 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und dem auf die Zweitlinientherapie bezogenen altersangepassten internationalen prognostischen Index (IPI) (0 bis 1 vs. 2 bis 3) gemäß Einschätzung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert. Die Studie schloss frühere HSZT, nachweisbare bösartige Zellen der Zerebrospinalflüssigkeit oder Hirnmetastasen, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von 2 oder höher und jedes Vorkommnis von Lymphomen des Zentralnervensystems in der Anamnese aus. Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen waren ausgeschlossen, allerdings wurden Patienten mit einfachen Harnwegsinfektionen und unkomplizierter bakterieller Pharyngitis zugelassen, wenn sie auf eine aktive Behandlung ansprachen.

Nach einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurde Yescarta als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg (Höchstdosis: 2×10^8 Zellen) angewendet. Das Schema zur Lymphozytendepletion bestand aus Cyclophosphamid 500 mg/m² intravenös und Fludarabin 30 mg/m² intravenös, beide angewendet am 5., 4. und 3. Tag vor Yescarta. Eine nicht krankheitsmodifizierende *Bridging*-Therapie, die auf Kortikosteroide beschränkt war, konnte Patienten mit hoher Krankheitslast beim Screening zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion angewendet werden.

In der Gesamt-Studienpopulation betrug das mediane Alter 59 Jahre (Spanne: 21 bis 81 Jahre); 66 % waren männlich, und 83 % waren Weiße. Vierundsiebenzig Prozent der Patienten hatten ein primär refraktäres LBCL, und 26 % der Patienten hatten innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv. Die Patienten hatten einen auf die Zweitlinientherapie bezogenen altersangepassten IPI-Score von 0–1 (55 %) oder 2–3 (45 %) und einen ECOG-Leistungsstatus von 0 (54 %) oder 1 (46 %).

Die Patienten in den Yescarta- und SB-Armen wurden als DLBCL nicht anderweitig spezifiziert/ohne mögliche weitere Klassifizierung (126 Patienten bzw. 120 Patienten); DLBCL, entstanden aus einem folliculären Lymphom (19 Patienten bzw. 27 Patienten); HGBL mit *MYC*-, *BCL2*-, und/oder *BCL6*-Rearrangements (*double*- und *triple-hit*) (31 Patienten bzw. 25 Patienten) oder HGBL nicht anderweitig spezifiziert. (1 Patient im SB-Arm) kategorisiert; die übrigen Patienten wurden unter nicht bestätigt, fehlend oder sonstige kategorisiert.

Von den 180 Patienten, die randomisiert wurden, um Yescarta zu erhalten, wurden 178 einer Leukapherese unterzogen und 170 wurden mit Yescarta behandelt. Von den behandelten Patienten erhielten 60 (33 %) eine *Bridging*-Therapie mit Kortikosterooiden. Es traten keine Herstellungsfehler auf. Acht Patienten (4 %) wurden nach der Leukapherese nicht behandelt, hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Tod. Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Freigabe des Arzneimittels betrug 13 Tage (Spanne: 10 bis 24 Tage), und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Yescarta-Infusion betrug 26 Tage (Spanne 16 bis 52 Tage). Die mediane Dosis betrug $2,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR T-Zellen/kg. Alle 170 Patienten, die Yescarta erhielten, wurden mindestens 7 Tage lang in einer Gesundheitseinrichtung beobachtet. Von den 179 Patienten, die randomisiert wurden, um die SB zu erhalten, erhielten 64 Patienten (36 %) HDT-ASZT.

Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS), bestimmt durch verblindete zentrale Beurteilung. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die ORR und das OS. Die Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der Gesamtpopulation ist in Tabelle 4 dargestellt, und die Kaplan-Meier-Kurven für das EFS und das OS sind in Abbildung 1 bzw. Abbildung 2 dargestellt. Das 24-Monats-EFS betrug 40,5 % [95 % KI: 33,2; 47,7] im Yescarta-Arm und 16,3 % [95 % KI: 11,1; 22,2] im SB-Arm. Zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse betrug das mediane progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) gemäß zentraler Beurteilung im

Yescarta-Arm 14,7 Monate (95 % KI: 5,4; nicht bestimmbar), verglichen mit 3,7 Monaten (95 % KI: 2,9; 5,3) im SB-Arm (HR: 0,490 [95 % KI: 0,368; 0,652]). Die mediane Studiendauer betrug 24,9 Monate zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse und 47,2 Monate zum Zeitpunkt der primären OS-Analyse. Die primäre Analyse des OS wurde zu einem im Prüfplan definierten Zeitpunkt von 5 Jahren nach Einschluss des ersten Patienten durchgeführt. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des OS zugunsten von Yescarta gezeigt (siehe Tabelle 4). Die geschätzten OS-Raten nach 48 Monaten betrugen 54,6 % im Yescarta-Arm und 46,0 % im SB-Arm. Siebenundfünfzig Prozent der Patienten erhielten eine zelluläre Immuntherapie, nachdem nach Randomisierung auf die SB kein Ansprechen erreicht wurde oder ein Rezidiv auftreten war.

Generell wurde eine gleichbleibende Wirksamkeit zugunsten von Yescarta über ausgewählte Subgruppen hinweg, einschließlich Ansprechen auf die Erstlinientherapie, auf die Zweitlinientherapie bezüglich altersangepasster IPI-Score, ECOG-Leistungsstatus, Alter, Lymphom mit Doppelexpressionsstatus und Erkrankungs-Subtyp HGBL, beobachtet (siehe Abbildung 3). Bei Patienten mit HGBL laut Bewertung des Zentrallabors zeigte Yescarta eine Verbesserung des EFS im Vergleich zur SB (HR: 0,285 [95 % KI: 0,137; 0,594]). Die ORR betrug 81 % (95 % KI: 62,5 %; 92,5 %) und die CR-Rate betrug 68 % (95 % KI: 48,6 %; 83,3 %) bei mit Yescarta behandelten Patienten, verglichen mit 42 % (95 % KI: 23,4 %; 63,1 %) bzw. 23 % (95 % KI: 9,0 %; 43,6 %) im SB-Arm. Die OS-HR für Yescarta *versus* SB betrug für Patienten mit HGBL laut Bewertung des Zentrallabors 0,735 (95 % KI: 0,338; 1,600).

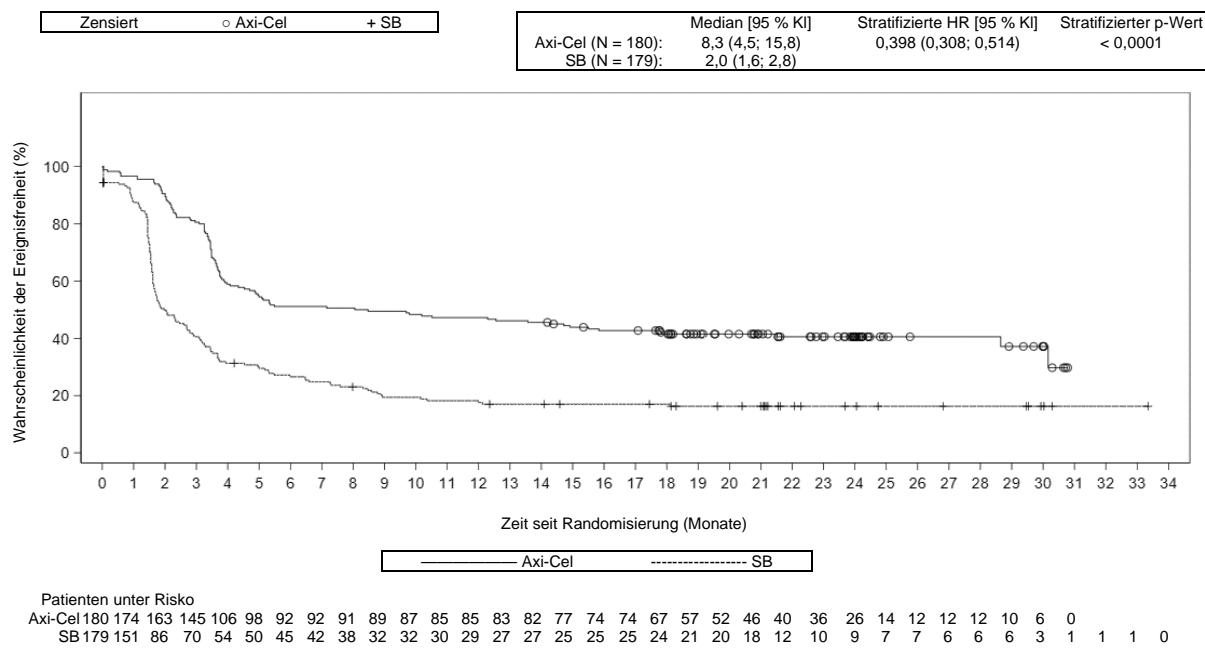
Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Standardbehandlung N = 179
EFS^a		
Anzahl der Ereignisse (%)	108 (60)	144 (80)
Median, Monate [95 % KI] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratifizierte Hazard Ratio [95 % KI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratifizierter Log-Rank-p-Wert ^c	<0,0001	
ORR (%) [95 % KI]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Odds Ratio [95 % KI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratifizierter CMH-Test-p-Wert ^c	<0,0001	
Rate des vollständigen Ansprechens (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Rate des partiellen Ansprechens (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
OS^d		
Anzahl der Ereignisse (%)	82 (46)	95 (53)
Medianes OS, Monate [95 % KI] ^b	NE (28,6; NB)	31,1 (17,1; NB)
Stratifizierte Hazard Ratio [95 % KI]	0,726 (0,540; 0,977)	
Stratifizierter Log-Rank-p-Wert ^{c,e}	0,0335	

KI, Konfidenzintervall; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EFS, ereignisfreies Überleben; NE, nicht erreicht; NB, nicht bestimmbar; ORR, objektive Ansprechraten; OS, Gesamtüberleben

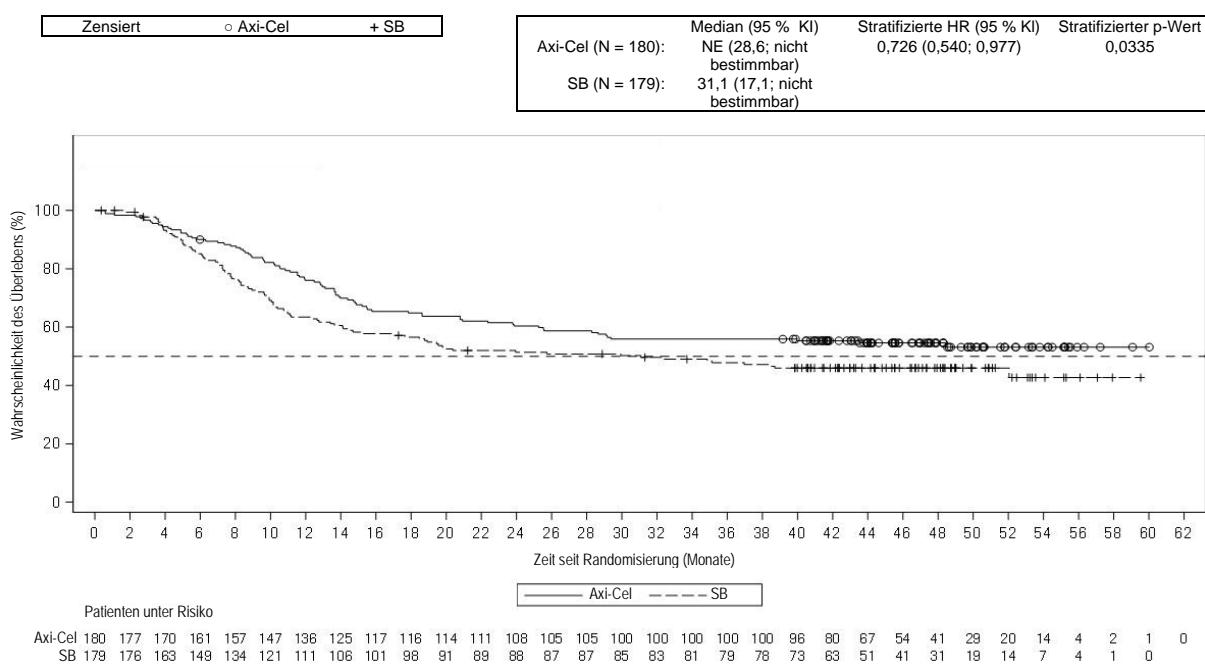
- a. Laut zentraler Bewertung, die zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse durchgeführt wurde
- b. Kaplan-Meier-Methode
- c. Die p-Werte sind zweiseitig. Der stratifizierte Log-Rank-Test oder der stratifizierte CMH bereitet um das Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär *versus* Rezidiv \leq 6 Monate nach Erstlinientherapie *versus* Rezidiv > 6 und \leq 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und den auf die Zweitlinientherapie bezogenen altersangepassten internationalen prognostischen Index (0 bis 1 *versus* 2 bis 3).
- d. Gemäß Bewertung, die zum Zeitpunkt der primären Analyse des OS (fünf Jahre nach Einschluss des ersten Patienten) durchgeführt wurde
- e. Der p-Wert wird mit 0,0482, der zweiseitigen Wirksamkeitsgrenze (Signifikanzniveau) für die primäre OS-Analyse, verglichen.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Diagramm zum ereignisfreien Überleben in ZUMA-7



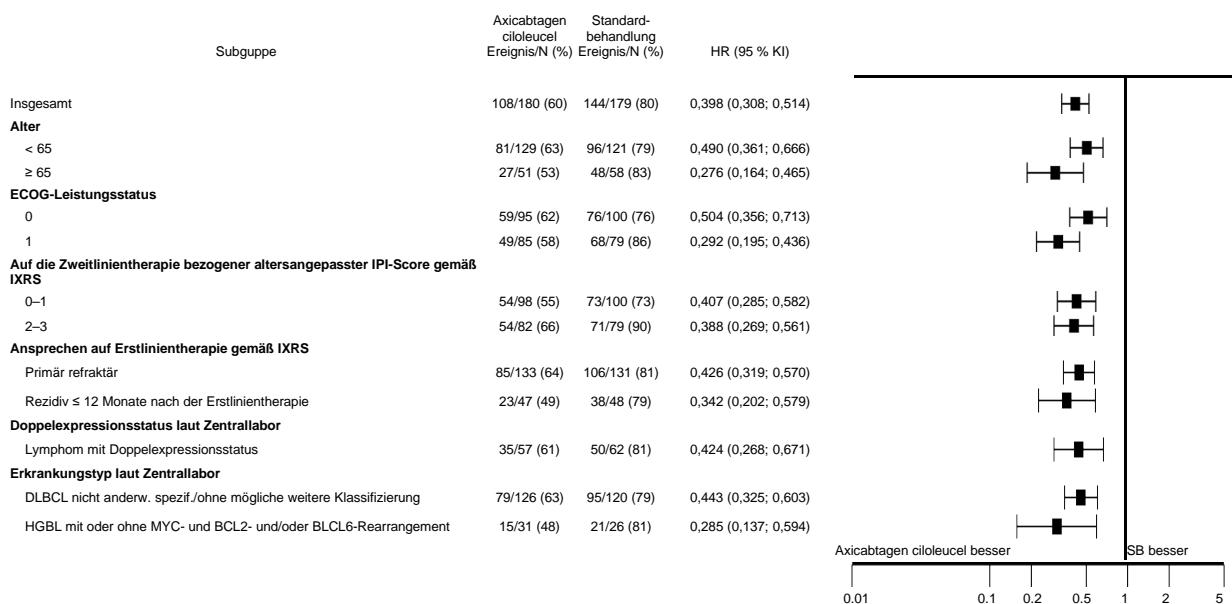
KI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio; SB, Standardbehandlung

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Diagramm zum Gesamtüberleben in ZUMA-7



KI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio; NE, nicht erreicht; SB, Standardbehandlung
Hinweis: Patienten, die auf die SB nicht ansprachen, konnten eine anschließende Behandlung gegen ein Lymphom erhalten, einschließlich einer Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie außerhalb der Anforderungen des Prüfplans.

Abbildung 3: Forest Plot des ereignisfreien Überlebens in ausgewählten Subgruppen in ZUMA-7



KI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio; IXRS, Interactive Voice/Web Response System; SB, Standardbehandlung

Hinweis: Zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse wurde der Erkrankungstyp laut Zentrallabor bei 303 von 359 Patienten bestätigt; die übrigen Patienten wurden vom Zentrallabor als nicht bestätigt, fehlend oder sonstige kategorisiert.

Der OS-Vorteil von Yescarta ist über alle klinisch relevanten Subgruppen hinweg konsistent.

Rezidiertes oder refraktäres FL nach drei oder mehr systemischen Therapien (ZUMA-5)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Yescarta bei erwachsenen Patienten mit FL wurden in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 2-Studie an Patienten mit r/r FL basierend auf der WHO-Klassifikation 2016 untersucht.

Infrage kommende Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen nach 2 oder mehr vorherigen Therapielinien eine refraktäre Erkrankung auf. Die vorherige Therapie musste einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper in Kombination mit einer alkylierenden Substanz umfasst haben (eine Monotherapie mit Anti-CD20-Antikörpern zählte nicht als Therapielinie, die zum Einschluss berechtigte). Patienten mit SD (ohne Rezidiv) > 1 Jahr nach Beendigung der letzten Therapie wurden nicht als infrage kommend angesehen. Patienten mit einem ZNS-Lymphom, einer vorangegangenen allogenen SZT oder einer vorherigen Therapie mit Anti-CD19-CAR oder anderen genetisch veränderten T-Zellen waren ausgeschlossen. Patienten mit ZNS-Erkrankungen (wie z. B. Krampfanfällen oder zerebrovaskulärer Ischämie) in der Anamnese, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von weniger als 50 % oder einer peripheren Sauerstoffsättigung von weniger als 92 % oder einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Immunsuppression erfordert, waren nicht einschließbar. Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen und Patienten mit FL vom Schweregrad 3b waren von der Studie ausgeschlossen. Die tatsächliche Dauer der Nachbeobachtung betrug 25,9 Monate (Spanne: 0,3 bis 44,3 Monate, noch nicht abgeschlossen). Eine Zusammenfassung der demografischen Patientendaten ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse waren insgesamt 122 FL-Patienten eingeschlossen (d. h. leukapherisiert), einschließlich 75 Patienten, die zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten hatten. Im Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse und dem Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung wurden keine weiteren Patienten mit FL eingeschlossen oder mit Yescarta behandelt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der demografischen Daten für FL-Patienten in ZUMA-5 (24-Monats-Analyse)

Kategorie	Alle Leukapherisierten (N = 122)	Alle Leukapherisierten mit ≥ 3 Therapielinien (N = 75*)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Median (min., max.)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30 %	31 %
Männlich	60 %	63 %
<i>Ethische Zugehörigkeit</i>		
Weisse	93 %	93 %
Asiaten	2 %	4 %
Schwarze	2 %	1 %
<i>ECOG-Status</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Hohe Tumorlast gemäß Definition der GELF-Kriterien	52 %	57 %
Mediane Anzahl vorheriger Therapien (min., max.)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Patienten mit refraktärer Erkrankung gegenüber ≥ 2 vorherigen Therapielinien	30 %	24 %
Patienten mit Krankheitsstadium III/IV	86 %	86 %
Patienten mit vorheriger autologer Stammzelltransplantation	25 %	29 %
Vorherige Behandlung mit einem PI3K-Inhibitor	26 %	40 %
Zeit bis zum Rezidiv nach der ersten Anti-CD20-Chemotherapie-Kombinationstherapie < 24 Monate	54 %	51 %

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

* Alle Patienten mit lokal bestätigter Diagnose, einschließlich 60 Patienten mit zentral bestätigter Diagnose. Anzahl der leukapherisierten (n = 75) und behandelten (n = 73) Patienten.

Yescarta wurde als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg im Anschluss an ein Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion von 500 mg/m^2 intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m^2 intravenösem Fludarabin angewendet; beide Wirkstoffe wurden am 5., 4. und 3. Tag vor der Behandlung mit Yescarta angewendet. Alle Patienten wurden zur Beobachtung nach der Yescarta-Infusion für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die Anwendung und Überwachung von Yescarta waren in ZUMA-5 und ZUMA-1 konsistent.

Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald mindestens 80 nacheinander eingeschlossene FL-Patienten eine Mindest-Nachbeobachtung von 12 Monaten nach der ersten Beurteilung des Ansprechens durchlaufen hatten. Der primäre Endpunkt war die ORR. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die CR-Rate, die ORR und das CR bei Patienten, die 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten hatten, DOR, OS und PFS sowie die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen. Drei der 122 FL-Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse eingeschlossen waren, wurden nicht behandelt, hauptsächlich aufgrund von Nicht-Einschließbarkeit, vorherigem Auftreten einer CR oder Tod vor der Behandlung.

Eine Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung wurde durchgeführt, sobald mindestens 80 FL-Patienten eine Mindest-Nachbeobachtung von 24 Monaten nach der Infusion durchlaufen hatten.

Zum Zeitpunkt der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung wurden keine weiteren Patienten einer Leukapherese unterzogen oder mit Yescarta behandelt. Keine Herstellung schlug fehl. Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Freigabe des Arzneimittels betrug 12 Tage (Spanne: 10 bis 37 Tage), von der Leukapherese bis zur Lieferung des Arzneimittels 17 Tage (Spanne: 13 bis 72 Tage) und von Leukapherese bis zur Yescarta-Infusion 27 Tage (Spanne: 19 bis 330 Tage). Die mediane Dosis betrug $2,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse waren 122 FL-Patienten eingeschlossen. Bei den 75 eingeschlossenen FL-Patienten, die 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten hatten, betrug die ORR 91 % und die CR-Rate 77 %.

Die Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung wurde anhand der 122 eingeschlossenen FL-Patienten durchgeführt und 119 dieser Patienten wurden mit Yescarta behandelt. Von den 122 eingeschlossenen FL-Patienten hatten 75 drei oder mehr vorherige Therapielinien erhalten, mit dem Ergebnis einer ORR von 91 % und einer CR-Rate von 77 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1 Monat (Spanne: 0,8 bis 3,1 Monate), die mediane DOR betrug 38,6 Monate und der Anteil der Responder, deren Ansprechen in Monat 24 noch andauerte, betrug 62 %. Neunundzwanzig von 75 FL-Patienten, die 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten hatten, erreichten anfangs ein PR; 19 von diesen Patienten erreichten später ein CR. Subgruppenanalysen beinhalteten ORR bei refraktären Patienten (88 %), FLIPI-Score ≥ 3 (94 %), hohe Tumorlast (91 %), Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Immuntherapie (89 %) und vorherige Behandlung mit einem PI3K-Inhibitor (90 %). Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für FL-Patienten mit 3 oder mehr vorherigen Therapielinien sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für alle eingeschlossenen FL-Patienten in ZUMA-5 mit 3 oder mehr vorherigen Therapielinien (24-Monats-Analyse)

Kategorie	Alle Leukopherisierten (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95 % KI]	91 % (82; 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
DOR ^b , Median in Monaten [95 % KI] (Spanne)	38,6 (24,7; nicht bestimmbar) (0,0; 38,6)
Andauerndes Ansprechen (n)	42
Rate der andauernden Remission ^b % [95 % KI] 12 Monate 18 Monate 24 Monate	79,5 (67,2; 87,6) 75,5 (62,5; 84,6) 67,6 (52,7; 78,7)

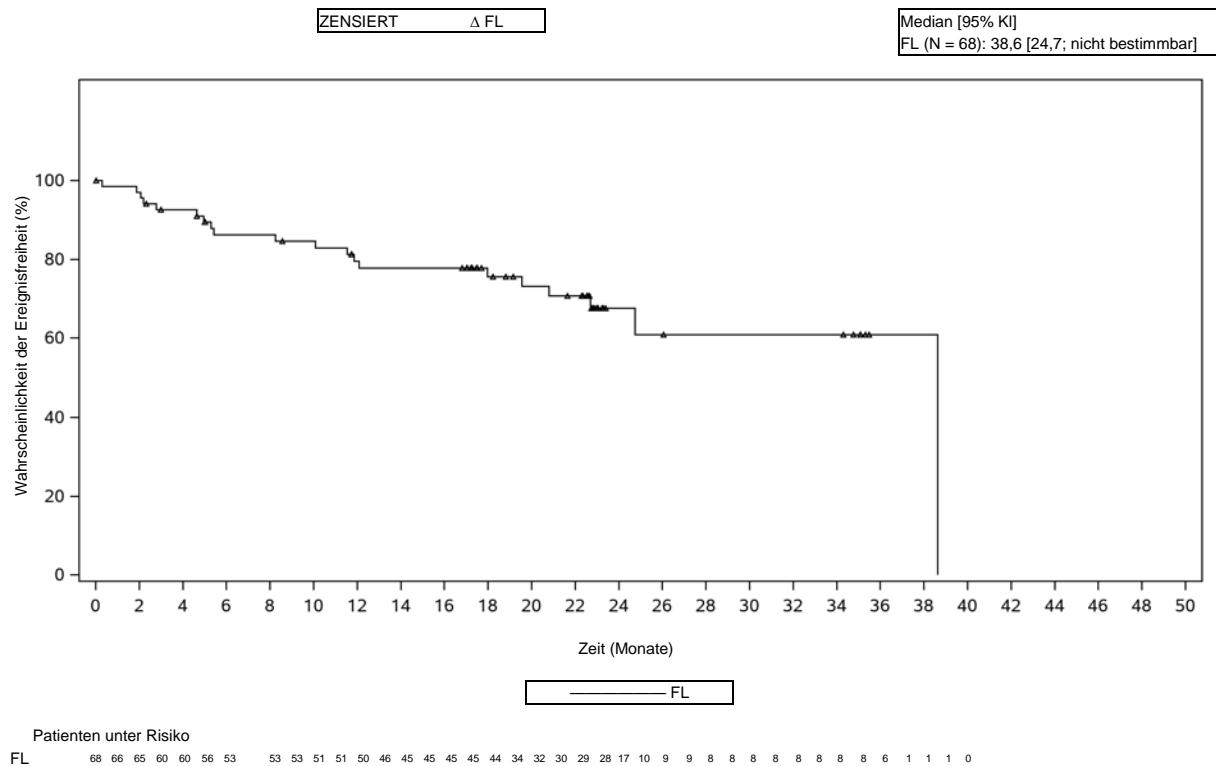
KI, Konfidenzintervall; CR, vollständiges Ansprechen; DOR, Dauer des Ansprechens; ITT *intention-to-treat*; ORR, objektive Ansprechraten; PR, partielles Ansprechen

a. Gemäß der Lugano-Klassifikation der International Working Group (Cheson 2014), bewertet durch das unabhängige radiologische Prüfungskomitee

b. Gemessen ab dem Datum des ersten objektiven Ansprechens bis zum Datum der Progression oder des Todes

* Alle Patienten mit lokal bestätigter Diagnose, einschließlich 60 Patienten mit zentral bestätigter Diagnose. Anzahl der leukopherisierten (n = 75) und behandelten (n = 73) Patienten.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der DOR im Set aller Leukapherisierten, Patienten mit objektivem Ansprechen (FL-Patienten mit 3 oder mehr vorherigen Therapielinien, 24-Monats-Analyse, unabhängiges Prüfungskomitee)



KI, Konfidenzintervall

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Yescarta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung reifer B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Yescarta enthält menschliche autologe T-Zellen. Die erwarteten Rückstände sind typische zelluläre Abbauprodukte, die durch normale zelluläre Abbaumechanismen entstehen. Daher ist zu erwarten, dass die infundierten CAR-T-Zellen im Laufe der Zeit eliminiert werden.

Zelluläre Kinetik

Nach der Infusion von Yescarta zeigten die Anti-CD19-CAR-T-Zellen eine initial schnelle Expansion, gefolgt von einem Rückgang auf fast den Ausgangswert nach 3 Monaten. Die Spitzenkonzentrationen von Anti-CD19-CAR-T-Zellen traten innerhalb der ersten 7 bis 14 Tage nach dem Tag der Yescarta-Infusion auf. Alter (Spanne: 21 bis 80 Jahre) und Geschlecht hatten keine signifikanten Auswirkungen auf die AUC und die Spitzenkonzentrationen von Yescarta.

Bei Patienten in ZUMA-1 lag die mediane Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut bei 38,3 Zellen/ μ l (Spanne: 0,8 bis 1.513,7 Zellen/ μ l); diese ging 1 Monat nach der Yescarta-Infusion auf einen Median von 2,1 Zellen/ μ l (Spanne: 0 bis 167,4 Zellen/ μ l) sowie 3 Monate nach der Yescarta-Infusion auf einen Median von 0,4 Zellen/ μ l (Spanne: 0 bis 28,4 Zellen/ μ l) zurück. Bei Patienten in ZUMA-7 lag die mediane Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut bei 25,84 Zellen/ μ l (Spanne: 0,04 bis 1173,25 Zellen/ μ l); diese nahm bei auswertbaren Patienten nach

3 Monaten zum Ausgangswert hin ab (0,35 Zellen/ μ l; Spanne: 0,00 bis 28,44 Zellen/ μ l), waren aber bei 12 von 30 auswertbaren Patienten bis 24 Monate nach der Behandlung noch nachweisbar.

Bei Patienten in ZUMA-5 mit FL lag die mediane Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut bei 37,6 Zellen/ μ l (Spanne: 0,5 bis 1.415,4 Zellen/ μ l). Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut betrug 8 Tage nach der Infusion (Spanne: 8 bis 371 Tage). Nach 3 Monaten waren die Konzentrationen von Anti-CD19-CAR-T-Zellen fast auf das Ausgangsniveau, und zwar auf einen Medianwert von 0,3 Zellen/ μ l (Spanne: 0 bis 15,8 Zellen/ μ l), gesunken.

Bei Patienten in ZUMA-1 stand die Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut in einem positiven Zusammenhang mit dem objektiven Ansprechen (CR oder PR). Die mediane Spitzenkonzentration der Anti-CD19-CAR-T-Zellen war bei Respondern ($N = 71$) um 216 % höher als die entsprechende Konzentration bei Non-Respondern ($N = 25$) (43,6 Zellen/ μ l *versus* 20,2 Zellen/ μ l). Die mediane AUC₀₋₂₈ bei ansprechenden Patienten ($N = 71$) lag bei 253 % der entsprechenden Konzentration bei Non-Respondern ($N = 25$) (562 Tage \times Zellen/ μ l *versus* 222 Tage \times Zellen/ μ l).

Bei Patienten in ZUMA-7 stand die Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut in einem positiven Zusammenhang mit dem objektiven Ansprechen (CR oder PR). Die mediane Spitzenkonzentration der Anti-CD19-CAR-T-Zellen war bei Respondern ($N = 142$) um ca. 275 % höher als die entsprechende Konzentration bei Non-Respondern ($N = 20$) (28,9 Zellen/ μ l *versus* 10,5 Zellen/ μ l). Die mediane AUC₀₋₂₈ bei ansprechenden Patienten ($N = 142$) war ca. 417 % höher als die entsprechende Konzentration bei Non-Respondern ($N = 20$) (292,9 Tage \times Zellen/ μ l *versus* 70,1 Tage \times Zellen/ μ l).

Bei Patienten mit FL in ZUMA-5 lag die mediane Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen bei Respondern ($n = 112$) im Vergleich zu Non-Respondern ($n = 5$) bei 38,0 Zellen/ μ l bzw. 31,3 Zellen/ μ l. Die mediane AUC₀₋₂₈ bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern betrug 454,8 Zellen/ μ l•Tage bzw. 247,1 Zellen/ μ l•Tage.

Es wurden keine Studien zu Yescarta an Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Yescarta enthält genetisch veränderte menschliche T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des menschlichen Produkts adäquat abbilden könnten. Folglich wurden keine traditionellen toxikologischen Studien, die bei einer Arzneimittel-Entwicklung eingesetzt werden, durchgeführt.

Mit Yescarta wurden keine Studien zur Karzinogenität oder Genotoxizität durchgeführt.

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Yescarta auf die Fertilität, Reproduktion und Entwicklung zu bewerten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS10 (enthält DMSO)
Natriumchlorid
Humanalbumin

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

Nach vollständigem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) haltbar. Die Yescarta-Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen, und die Gesamtdauer der Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Yescarta ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff (≤ -150 °C) zu lagern und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige, lebende autologe Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen.

Yescarta kann einmal bei -80 °C (± 10 °C) für bis zu 90 Tage gelagert werden. Nach der Lagerung bei -80 °C (± 10 °C) muss das Arzneimittel innerhalb des 90 Tage-Zeitraums oder bis zum angegebenen Verfalldatum angewendet werden, je nachdem, was zuerst eintritt. Nach diesen Zeitpunkten darf das Arzneimittel nicht mehr verwendet werden und muss entsorgt werden.

Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ethylenvinylacetat-Beutel für die Kryolagerung mit versiegeltem Zuführschlauch und zwei verfügbaren Spikeports; Inhalt ca. 68 ml Zelldispersion.

Ein Beutel für die Kryolagerung ist einzeln in einer Versandkassette verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Yescarta muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Yescarta angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Yescarta-Kassette übereinstimmt.
- Der Yescarta-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Yescarta-Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Infusionsbeutels übereinstimmen.

- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Infusionsbeutel beschädigt ist, halten Sie die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).

Auftauen

- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Yescarta bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Yescarta darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen dauert ca. 3 bis 5 Minuten.
- Nach dem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) stabil. Die Yescarta-Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach dem vollständigen Auftauen beginnen.

Anwendung

- Es darf kein leukozytendeplettierender Filter verwendet werden.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Yescarta ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen.
- Die Identität des Patienten muss mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Yescarta-Infusionsbeutel abgeglichen werden.
- Für die Gabe von Yescarta wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Die Schläuche müssen vor der Infusion mit steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml) gespült werden.
- Der gesamte Inhalt des Yescarta-Infusionsbeutels muss innerhalb von 30 Minuten infundiert werden, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.
- Schütteln Sie den Infusionsbeutel sanft während der Yescarta-Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert wurde, müssen der Infusionsbeutel und die Schläuche mit derselben Infusionsrate mit 10 bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml) nachgespült werden (*back priming*), um sicherzustellen, dass die gesamte Yescarta-Dosis angewendet wurde.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Yescarta in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Yescarta in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/18/1299/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren, die Yescarta abgeben, über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution des Arzneimittels verfügen, indem:

- vor der Yescarta-Infusion für die direkte Verfügbarkeit vor Ort von 1 Dosis Tocilizumab pro Patient gesorgt wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt sein, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.
- sichergestellt wird, dass das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.
- im Rahmen der Schulung zur Qualifizierung der medizinischen Einrichtung sichergestellt wird, dass das medizinische Fachpersonal auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht wird, den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu kontaktieren, um Empfehlungen bezüglich der Entnahme und Untersuchung von Tumorproben nach dem Auftreten eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung zu erhalten.

Schulungsprogramm – Vor dem Inverkehrbringen von Yescarta im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Yescarta in Verkehr gebracht wird, sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Yescarta verschreibt, abgibt und verabreicht, einen Leitfaden erhält, zur:

- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen gemäß den geltenden lokalen einrichtungsspezifischen und/oder nationalen sowie europäischen/internationalen klinischen Leitlinien
- Sicherstellung einer angemessenen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass vor Ort mindestens 1 Dosis Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit Yescarta zur Verfügung steht; in dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellen Sie sicher, dass geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen
- Bereitstellung von Informationen zum Risiko eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung

Schulungsprogramm für Patienten

Information und Aufklärung der Patienten zu:

- Risiken eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Yescarta
- Notwendigkeit, die Symptome unverzüglich dem behandelnden Arzt zu melden
- Notwendigkeit, sich nach der Yescarta-Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe der Einrichtung aufzuhalten, in der Yescarta gegeben wurde
- Notwendigkeit den Patientenpass zu jedem Zeitpunkt mitzuführen
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety study (PASS)]: Zur Untersuchung des Sicherheitsprofils, einschließlich Langzeitsicherheit bei Patienten mit malignen Erkrankungen der B-Lymphozyten, die nach der Markteinführung mit Axicabtagen ciloleucel behandelt werden, soll der Antragsteller eine Registerstudie durchführen und einreichen.	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungsberichte: Jährliche Sicherheitsberichte • Abschlussbericht der Studienergebnisse: Juni 2039

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**ÄUSSERES BEHÄLTNIS (KASSETTE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion
Axicabtagen ciloleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Autologe T-Zellen, welche mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Anti-CD19 CD28/CD3-zeta Antigenrezeptor (CAR) kodiert, mit einer Zieldosis von 2 × 10⁶ Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg.
Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Cryostor CS10 (enthält DMSO), Humanalbumin, Natriumchlorid. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion
Ein Infusionsbeutel.
Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht bestrahlen.
Den Inhalt des Beutels während des Auftauens vorsichtig durchmischen.
KEINEN leukozytendeplettierenden Filter verwenden.
STOPP: Patienten-ID vor der Infusion bestätigen.
Packungsbeilage beachten.
Nur zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Gefroren in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei $\leq -150^{\circ}\text{C}$ aufbewahren oder wie in der Packungsbeilage angegeben.
Nicht erneut einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1299/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Kite-Patienten-ID:
Zusätzliche Patienten-ID:
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:
SEC:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**INFUSIONSBEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion
Axicabtagen ciloleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Kite-Patienten-ID:
Zusätzliche Patienten-ID:
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Ein Infusionsbeutel.
Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion.

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.
Patienten-ID verifizieren.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion Axicabtagen ciloleucel (CAR-positive lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie diesen Patientenpass sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.
- Zeigen Sie den Patientenpass stets beim Arzt oder beim medizinischen Fachpersonal vor, wenn Sie sich in Behandlung begeben oder wenn Sie ins Krankenhaus gehen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Yescarta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Yescarta beachten?
3. Wie ist Yescarta anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Yescarta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Yescarta und wofür wird es angewendet?

Yescarta ist ein Gentherapie-Arzneimittel, das zur Behandlung von Erwachsenen mit aggressivem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom (FL), bei denen das Lymphgewebe (Teil des Immunsystems) befallen ist, angewendet wird. Betroffen davon sind bestimmte weiße Blutkörperchen, die sogenannten „B-Lymphozyten“, und andere Organe in Ihrem Körper. Es sammeln sich zu viele von diesen abnormen weißen Blutkörperchen in Ihrem Gewebe an, wodurch die Symptome entstehen, an denen Sie unter Umständen leiden.

Das Arzneimittel wird speziell für Sie hergestellt, zur einmaligen Gabe Ihrer eigenen veränderten weißen Blutkörperchen.

Wie Yescarta wirkt

Die weißen Blutkörperchen werden Ihrem Blut entnommen und genetisch verändert, damit sie die Krebszellen in Ihrem Körper gezielt angreifen können. Wenn Yescarta als Infusion in Ihr Blut gelangt, töten die veränderten weißen Blutkörperchen die Krebszellen ab.

2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Yescarta beachten?

Sie dürfen Yescarta nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen Axicabtagen ciloleucel oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Behandlung, die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion genannt wird, bei der die Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut reduziert wird, nicht erhalten können (siehe auch Abschnitt 3 „Wie wird Yescarta angewendet?“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Yescarta wird aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt und darf nur Ihnen gegeben werden (autologe Anwendung).

Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, können neue Krebsarten entwickeln. Es liegen Berichte vor, dass Patienten nach der Behandlung mit Yescarta und ähnlichen Arzneimitteln Krebs entwickelt haben, der von Blutkörperchen ausging. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen neue Schwellungen Ihrer Drüsen (Lymphknoten) oder Veränderungen Ihrer Haut, wie z. B. neue Hauthausschläge oder Knötchen, auftreten.

Bevor Sie Yescarta erhalten, sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- Probleme mit Ihrem Nervensystem haben (wie z. B. Krampfanfälle, Schlaganfall oder Gedächtnisverlust).
- Nierenprobleme haben.
- verminderte Anzahl an Blutkörperchen haben.
- sich in den letzten 4 Monaten einer Stammzelltransplantation unterzogen haben.
- Probleme mit der Lunge, dem Herzen oder dem Blutdruck (niedrig oder erhöht) haben.
- Anzeichen oder Symptome einer *Graft-versus-Host-Reaktion* (Spender-gegen-Empfänger-Reaktion) aufweisen. Dies tritt auf, wenn transplantierte Zellen Ihren Körper angreifen und dadurch Symptome wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigen Stuhl hervorrufen.
- bemerken, dass sich die Symptome Ihrer Krebserkrankung verschlechtern. Wenn Sie ein Lymphom haben, kann dies Fieber, Schwächegefühl, nächtliches Schwitzen und plötzlichen Gewichtsverlust umfassen.
- eine Infektion haben. Die Infektion wird vor der Yescarta-Infusion behandelt werden.
- eine Hepatitis B, eine Hepatitis C oder eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) haben oder hatten.

Wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Yescarta erhalten. Möglicherweise muss Ihr Arzt Sie während Ihrer Behandlung mit Yescarta speziell betreuen.

Tests und Untersuchungen

Bevor Sie Yescarta erhalten, wird Ihr Arzt:

- Ihre Lunge, Ihr Herz, Ihre Nieren und Ihren Blutdruck untersuchen.
- Sie auf Anzeichen für Infektionen oder Entzündungen untersuchen und entscheiden, ob Sie behandelt werden müssen, bevor Sie Yescarta erhalten.
- prüfen, ob sich Ihre Krebserkrankung verschlechtert.
- Sie auf Anzeichen einer *Graft-versus-Host-Reaktion* untersuchen, die nach einer Transplantation auftreten kann. Dies tritt auf, wenn transplantierte Zellen Ihren Körper angreifen und dadurch Symptome wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigen Stuhl hervorrufen.
- Ihren Harnsäurewert im Blut untersuchen und prüfen, wie viele Krebszellen in Ihrem Blut vorhanden sind. Daran ist zu erkennen, ob Sie wahrscheinlich eine Erkrankung entwickeln, die Tumorlysesyndrom genannt wird. Möglicherweise erhalten Sie Arzneimittel, um dieser Situation vorzubeugen.
- Tests auf das Vorliegen einer Hepatitis B, einer Hepatitis C oder einer HIV-Infektion durchführen.

- überprüfen, ob Sie in den vorangegangenen 6 Wochen geimpft wurden oder planen, sich in den nächsten Monaten impfen zu lassen.
- überprüfen, ob Sie zuvor eine Behandlung erhalten haben, die an das Protein mit dem Namen CD19 bindet.

In manchen Fällen ist es unter Umständen nicht möglich, die geplante Behandlung mit Yescarta durchzuführen. Wenn sich die Yescarta-Infusion um mehr als 2 Wochen verzögert, nachdem Sie die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten haben, benötigen Sie unter Umständen eine weitere Chemotherapie (siehe auch Abschnitt 3, Wie ist Yescarta anzuwenden?).

Nachdem Sie Yescarta erhalten haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich bzw. begeben Sie sich sofort in notärztliche Behandlung, wenn Folgendes bei Ihnen auftritt:

- Schüttelfrost, extreme Müdigkeit, Schwäche, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit oder schneller Herzschlag; dies könnten Symptome eines „Zytokinsturms“ sein. Messen Sie Ihre Körpertemperatur zweimal täglich über 3 bis 4 Wochen nach der Behandlung mit Yescarta. Wenn Ihre Körpertemperatur erhöht ist, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.
- Krampfanfälle, Zittern oder Sprachstörungen oder verwischte Sprache, Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseinseinschränkung, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit, Gleichgewichts- oder Koordinationsverlust.
- Fieber (z. B. Körpertemperatur über 38°C), welches ein Anzeichen für eine Infektion sein kann.
- extreme Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit; dies können Symptome eines Mangels an roten Blutkörperchen sein.
- höhere Anfälligkeit für Blutungen oder blaue Flecken; dies können Symptome geringer Konzentrationen von Blutplättchen im Blut sein.
- Verschwommene Sicht, Verlust des Sehvermögens oder Doppelzehen, Schwierigkeiten beim Sprechen, Schwäche oder Unbeholfenheit eines Arms oder Beins, veränderte Gangart oder Gleichgewichtsprobleme, Persönlichkeitsveränderungen, Veränderungen in Denken, Gedächtnis und Orientierung, was zu Verwirrung führt. Dies können Symptome einer schweren und potenziell tödlichen Hirnerkrankung sein, die als multifokale progressive Leukenzephalopathie (PML) bezeichnet wird. Diese Symptome können mehrere Monate nach Abschluss der Behandlung auftreten und entwickeln sich in der Regel langsam und schrittweise über Wochen und Monate. Es ist wichtig, dass auch Ihre Angehörigen oder Betreuungspersonen diese Symptome kennen, da sie möglicherweise Symptome bemerken, die Sie nicht wahrnehmen.

Wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Ihr Arzt wird Ihr Blutbild regelmäßig überprüfen, da die Anzahl der Blutkörperchen und anderer Blutbestandteile abnehmen kann.

Möglicherweise werden sie darum gebeten, sich für mindestens 15 Jahre in ein Register aufnehmen zu lassen, um die Langzeiteffekte von Yescarta besser zu verstehen.

Spinden Sie kein Blut, keine Organe, Gewebe oder Zellen für Transplantationen.

Kinder und Jugendliche

Yescarta darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, weil Yescarta in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Yescarta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie, bevor Sie Yescarta erhalten, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem schwächen (wie z. B. Kortikosteroide), da diese Arzneimittel Einfluss auf die Wirkung von Yescarta haben können.

Insbesondere dürfen Sie bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, nicht erhalten:

- Während 6 Wochen, bevor Sie den kurzen Chemotherapiezyklus erhalten (der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion genannt wird), um Ihren Körper auf die Yescarta-Zellen vorzubereiten.
- Während der Yescarta-Behandlung.
- Nach der Behandlung, während sich das Immunsystem erholt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Impfungen benötigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Dies ist notwendig, weil die Wirkungen von Yescarta bei Schwangeren oder stillenden Frauen nicht bekannt sind und das Arzneimittel Ihrem ungeborenen oder gestillten Kind schaden könnte.

- Wenn Sie nach der Behandlung mit Yescarta bemerken, dass Sie schwanger sind, oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.
- Vor Beginn der Behandlung wird bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Yescarta darf nur gegeben werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

Besprechen Sie eine Schwangerschaft mit Ihrem Arzt, wenn Sie Yescarta erhalten haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei manchen Personen tritt nach der Behandlung mit Yescarta möglicherweise Müdigkeit, Schwindelgefühl oder leichtes Zittern auf. Deshalb dürfen Sie nach der Infusion mindestens 8 Wochen oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem Ihr Arzt Sie informiert, dass Sie sich vollständig erholt haben, kein Fahrzeug führen und keine schweren Maschinen bedienen.

Yescarta enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Reste von Gentamicin

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Infusionsbeutel. Dies entspricht 15 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält DMSO und Reste von Gentamicin, die zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen führen können.

3. Wie ist Yescarta anzuwenden?

Yescarta wird Ihnen immer von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Es wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene (intravenös) verabreicht.

- Da Yescarta aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt wird, werden Ihnen Zellen entnommen, um Ihr Arzneimittel herzustellen. Ihr Arzt wird Ihnen mittels eines Venenkatheters Blut abnehmen (dieses Verfahren wird Leukapherese genannt). Ein Teil Ihrer weißen Blutkörperchen wird von Ihrem Blut getrennt, und der Rest Ihres Blutes wird Ihrer Vene wieder zugeführt. Dies kann 3 bis 6 Stunden dauern und muss unter Umständen wiederholt werden.
- Ihre weißen Blutkörperchen werden versendet, um Yescarta herzustellen. In der Regel dauert es 3 bis 4 Wochen, bis Sie Ihre Yescarta-Therapie erhalten, dieser Zeitraum kann jedoch variieren.

Vor der Yescarta-Behandlung gegebene andere Arzneimittel

In den 30 bis 60 Minuten, bevor Sie Yescarta erhalten, werden Ihnen möglicherweise weitere Arzneimittel gegeben. Damit soll Infusionsreaktionen und Fieber vorgebeugt werden. Diese weiteren Arzneimittel können unter anderem sein:

- Paracetamol.
- Ein Antihistaminikum wie Diphenhydramin.

Bevor Sie Yescarta erhalten, werden Ihnen andere Arzneimittel gegeben, wie z. B. eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; diese sorgt dafür, dass sich Ihre veränderten weißen Blutkörperchen in Yescarta in Ihrem Körper vermehren können, wenn Sie das Arzneimittel erhalten.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden sorgfältig überprüfen, dass es sich um Ihr Arzneimittel handelt.

Wie ist Yescarta anzuwenden?

Yescarta wird Ihnen immer von einem Arzt in einem qualifizierten Behandlungszentrum verabreicht.

- Yescarta wird als Einzeldosis verabreicht.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen eine einzige Yescarta-Infusion mittels eines Venenkatheters (*intravenöse Infusion*) über ca. 30 Minuten verabreichen.
- Yescarta ist die genetisch veränderte Version Ihrer weißen Blutkörperchen. Ihr medizinisches Fachpersonal, das das Arzneimittel handhabt, wird daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden. Zudem werden bei der Reinigung oder Beseitigung von Material, das mit Yescarta in Berührung gekommen ist, die vor Ort geltenden Leitlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials eingehalten.

Sie müssen die Yescarta-Infusion in einem qualifizierten Behandlungszentrum erhalten und dürfen erst entlassen werden, wenn Ihr Arzt der Ansicht ist, dass es sicher für Sie ist, nach Hause zu gehen. Möglicherweise führt Ihr Arzt Bluttests durch, um Sie auf Nebenwirkungen zu untersuchen.

Nach der Anwendung von Yescarta

- Sie müssen sich nach der Behandlung mit Yescarta, wie mit Ihrem Arzt besprochen, mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines Krankenhauses aufhalten. Ihr Arzt wird empfehlen, dass Sie mindestens 7 Tage lang täglich wieder ins Krankenhaus kommen, und wird abwägen, ob Sie in den ersten 7 Tagen nach der Infusion stationär im Krankenhaus bleiben müssen. Dies erfolgt, damit Ihr Arzt prüfen kann, ob Ihre Behandlung wirkt, und Ihnen helfen kann, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie einen Behandlungstermin versäumen

Rufen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt oder das qualifizierte Behandlungszentrum an, um einen weiteren Termin zu vereinbaren.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Yescarta kann Nebenwirkungen in Bezug auf Ihr Immunsystem oder Ihr Nervensystem haben. Yescarta kann darüber hinaus Ihr Risiko erhöhen, eine Infektion zu bekommen. Diese Nebenwirkungen können unter Umständen schwerwiegend bzw. lebensbedrohlich sein und mitunter zum Tod führen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach dem Erhalt von Yescarta eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, da Sie möglicherweise dringend medizinische Behandlung benötigen:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Yescarta berichtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber, Schüttelfrost, niedriger Blutdruck mit Symptomen wie Schwindelgefühl oder Benommenheit, schneller Herzschlag, unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie), niedriger Sauerstoffgehalt im Blut, was zu Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen führen kann. Diese Symptome können Anzeichen einer ernsthaften Erkrankung namens „Zytokinsturm“ sein.
- Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseinseinschränkung, Verwirrtheit oder unorganisiertes Denken, Gedächtnisverlust, Sprachstörungen oder verwischte Sprache, Schwierigkeiten beim Sprachverständnis aufgrund von Störungen der Hirnfunktion (Enzephalopathie). Andere Anzeichen umfassen unwillkürliche Zittern (Tremor), plötzliche Verwirrtheit mit Agitation, Desorientierung, Halluzinationen oder Reizbarkeit (Delirium), Mangel an Energie oder Kraft, Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Bewegen (motorische Funktionsstörung).
- Wärmegefühl, Fieber, Schüttelfrost oder Frösteln können Anzeichen einer Infektion sein (einschließlich bakterieller oder viraler Infektionen). Infektionen können auf eine abnormal niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen oder eine niedrige Anzahl von Antikörpern namens „Immunglobuline“ im Blut, die Infektionen bekämpfen, zurückzuführen sein.

Andere schwerwiegende Nebenwirkungen, die unverzügliche medizinische Versorgung erfordern, sind:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- (Krampf-)Anfälle (Anfälle, einschließlich länger anhaltender und lebensbedrohlicher Anfälle).
- Plötzlicher unerwarteter Herzstillstand oder Herzinsuffizienz.
- Blutgerinnung: Symptome können Schmerzen im Brustkorb oder im oberen Rücken, Schwierigkeiten beim Atmen, Blut husten oder krampfende Schmerzen, Schwellung in einem Bein sowie warme und dunkle Verfärbung der Haut um den schmerzenden Bereich umfassen.
- Unvermögen, eigenständig zu atmen (respiratorische Insuffizienz).
- Nierenversagen, was dazu führt, dass Ihr Körper Flüssigkeit einlagert.
- Ansammlung von Flüssigkeiten in der Lunge (Lungenödem), was zu Schwierigkeiten beim Atmen führen kann.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Zustand einer schweren systemischen Entzündung; Symptome können Fieber, Ausschlag sowie eine Vergrößerung von Leber, Milz und Lymphknoten umfassen.
- Funktionsstörung von mindestens 2 Organen (z. B. Leber, Lunge und Nieren), die eine medizinische Behandlung und/oder medizinische Eingriffe erfordert, um die normale Organfunktion wiederherzustellen.

Sonstige mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden sonstigen Nebenwirkungen wurden unter Yescarta berichtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Zellen, die Sauerstoff transportieren): Symptome können extreme Müdigkeit und Energiemangel umfassen.
- Niedrige Anzahl von Zellen, die dabei helfen, das Blut gerinnen zu lassen (Thrombozytopenie): Symptome können übermäßige oder länger anhaltende Blutungen (Hämorrhagie) oder Blutergüsse umfassen.
- Niedrige Konzentrationen von Natrium oder Phosphat, die sich bei Bluttests zeigen.
- Hohe Konzentrationen von Harnsäure oder Zucker (Glukose), die sich bei Bluttests zeigen.
- Verminderter Appetit.
- Schlafstörungen.
- Kopfschmerzen.
- Schwindel.
- Schneller Herzschlag.
- Unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie).
- Niedriger Blutdruck.
- Hoher Blutdruck.
- Husten.

- Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen.
- Erhöhte Leberenzymwerte, die sich bei Bluttests zeigen.
- Hautausschlag oder Hautprobleme.
- Muskel- und Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen.
- Ansammlung von Flüssigkeiten in Gewebe (Ödem), was zu Schwellungen, Gewichtszunahme und verminderter Harnausscheidung führen kann.
- Extreme Müdigkeit.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion.
- Veränderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Koagulopathie): Symptome können übermäßige oder länger anhaltende Blutungen (Hämorrhagie) oder Blutergüsse umfassen.
- Überempfindlichkeit: Symptome wie z. B. Ausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen und Anaphylaxie.
- Niedrige Konzentrationen von Albumin, Kalium oder Kalzium, die sich bei Bluttests zeigen.
- Dehydrierung.
- Gewichtsverlust.
- Angst.
- Affektive Störungen.
- Verlust der Kontrolle über die Bewegungen des Körpers.
- Schwäche oder Unvermögen, eine Seite des Körpers zu bewegen, was die Verrichtung alltäglicher Aktivitäten wie essen oder sich anziehen erschwert.
- Verlust der Bewegungsfähigkeit der Gesichtsmuskeln.
- Schmerzen in den Händen oder Füßen.
- Muskelkrämpfe.
- Veränderungen des Sehvermögens, was das Sehen von Dingen erschwert (Sehverschlechterung).
- Geringe Sauerstoffsättigung im Blut.
- Flüssigkeit im Bereich um die Lungen (Pleuraerguss).
- Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen.
- Nasenentzündung.
- Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden.
- Hohe Konzentrationen von Bilirubin, die sich bei Bluttests zeigen.
- Infusionsbedingte Reaktionen: Symptome wie z. B. Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Hitzegefühl, Ausschlag, Juckreiz, Fieber, Kurzatmigkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall.
- Schmerzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Lähmung aller vier Gliedmaßen.
- Schwellung des Rückenmarks, die zu einer teilweisen oder vollständigen Lähmung der Gliedmaßen und des Rumpfes führen kann.
- Schwierigkeiten, Zahlen zu verstehen.
- Schwäche in den Beinen oder Armen.
- Abbau von Muskelgewebe, der zur Freisetzung von Muskelfasern in das Blut führt.
- Eine neue Krebsart, die von einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen, die als T-Zellen bezeichnet werden, ausgeht (sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung)

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn eine oder mehrere der oben genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten. Versuchen Sie nicht, Ihre Symptome eigenständig mit anderen Arzneimitteln zu behandeln.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Yescarta aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Behältnisses und dem Infusionsbeutel nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Dieses Arzneimittel ist gefroren in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei $\leq -150^{\circ}\text{C}$ aufzubewahren, bis es für die Anwendung aufgetaut wird.

Yescarta kann einmal bei -80°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$) für bis zu 90 Tage gelagert werden. Nach der Lagerung bei -80°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$) muss das Arzneimittel innerhalb des 90 Tage-Zeitraums oder bis zum angegebenen Verfalldatum angewendet werden, je nachdem, was zuerst eintritt. Nach diesen Zeitpunkten muss das Arzneimittel entsorgt werden.

Nicht erneut einfrieren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Yescarta enthält

- Der Wirkstoff ist: Axicabtagen ciloleucel. Jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Cryostor CS10 (enthält DMSO), Natriumchlorid, Humanalbumin. Siehe Abschnitt 2, „Yescarta enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Reste von Gentamicin“.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen.

Wie Yescarta aussieht und Inhalt der Packung

Yescarta ist eine klare bis opake, weiße bis rote Infusionsdispersion, die in einem Infusionsbeutel geliefert wird, der einzeln in einer Metallkassette verpackt ist. Ein einzelner Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Zelldispersion.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieses Verfahrens vor der Anwendung von Yescarta lesen.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Yescarta muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Yescarta angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Yescarta in Kontakt gekommen sind, müssen entsprechend den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials dekontaminiert werden.

Vorbereitung vor der Anwendung

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Yescarta-Kassette übereinstimmt.
- Der Yescarta-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Yescarta-Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Infusionsbeutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Infusionsbeutel beschädigt ist, halten Sie die vor Ort geltenden Richtlinien zum Umgang mit Abfall menschlichen Materials ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).

Auftauen

- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Yescarta bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Yescarta darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen dauert ca. 3 bis 5 Minuten.
- Nach dem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) stabil. Die Yescarta-Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach dem vollständigen Auftauen beginnen.

Anwendung

- KEINEN leukozytendeplettierenden Filter verwenden.
- Das Arzneimittel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien verfügt und der in der Anwendung und im Management von mit Yescarta behandelten Patienten geschult ist.
- Stellen Sie sicher, dass vor der Infusion und während der Nachbeobachtung mindestens 1 Dosis Tocilizumab pro Patient sowie Notfallausrüstung zur Anwendung bereit stehen. Krankenhäuser müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur

aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellen Sie sicher, dass geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.

- Die Identität des Patienten muss mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Infusionsbeutel abgeglichen werden.
- Yescarta ist nur zur autologen Anwendung bestimmt.
- Yescarta muss als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne leukozytendeplezierenden Filter innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe verabreicht werden.
- Schütteln Sie den Infusionsbeutel sanft während der Yescarta-Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden. Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels muss infundiert werden.
- Sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml) muss zum Spülen der Schläuche vor der Infusion sowie zum Spülen danach verwendet werden. Nach der Infusion des gesamten Volumens von Yescarta muss der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgespült werden (*back priming*), um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Dazu gehören u. a. das Waschen des kontaminierten Hautbereichs und das Entfernen der kontaminierten Kleidung. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Yescarta in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Yescarta in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.