

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 modifizierten, autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, die *ex vivo* mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimiert, welcher ein variables Maus-Anti-CD19-Einzelkettenfragment (ScFv) umfasst, das mit der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta verbunden ist.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Yescarta-Infusionsbeutel enthält Axicabtagen-Ciloleucel in einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel abgepackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die in einer Lösung zur Kryokonservierung suspendiert sind, enthält.

Jeder Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Infusionsdispersion.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel 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 rezidiert 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 verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Yescarta und dem Management von Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereit stehen. 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, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

Yescarta ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Die Zieldosis beträgt 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (innerhalb einer Spanne von $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber.

Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m^2 und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m^2 besteht, muss vor der Infusion von Yescarta verabreicht werden. Die hierfür empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Yescarta.

Prämedikation

- Die Gabe von oralem Paracetamol 500-1.000 mg und intravenösem oder oralem (oder äquivalentem) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Yescarta-Infusion wird empfohlen.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Yescarta beeinflussen kann.

Überwachung

- Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion, oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

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 zu verabreichen.

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

Vor der Verabreichung muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenangaben auf dem Yescarta-Infusionsbeutel und der Kassette übereinstimmt.

Verabreichung

- 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-Beutel übereinstimmt.
- Nachdem die Schläuche gespült wurden, muss der gesamte Inhalt des Yescarta-Beutels innerhalb von 30 Minuten infundiert werden, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

Detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung, Verabreichung, 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 Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produktes aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Yescarta ist ausschließlich zur autologen Anwendung vorgesehen und darf unter keinen Umständen anderen 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 verabreicht werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Infusionsbeutel und dem Kassettetikett nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Überwachung nach der Infusion

Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion, oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu 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.

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).

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

Mit Yescarta behandelte Patienten dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen für Transplantationen spenden.

Begleiterkrankung

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

Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

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). Ein CRS sollte nach Ermessen des Arztes behandelt werden basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS. Eine auf Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blockern basierende Therapie wie Tocilizumab wurde bei mittelschwerem oder schwerem CRS, das mit Yescarta assoziiert wurde, verabreicht.

Vor der Yescarta-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab pro Patient vor Ort sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. 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 das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

Die Patienten müssen nach der Infusion für mindestens 10 Tage täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden für mittelgradiges, schweres oder lebensbedrohliches CRS ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 1). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens sowie Pulsoximetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS ist eine intensivmedizinische supportive Behandlung indiziert.

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 intensivmedizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sind in Erwägung zu ziehen.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden. 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.

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.

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

Tabelle 1: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad^a	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln.	n. z.
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf weniger als 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades ^b .	Tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg). Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut verabreichen, wenn kein Ansprechen auf intravenöse Flüssigkeitsgabe oder auf eine Erhöhung der zusätzlichen Sauerstoffgabe erfolgt. Maximal 3 Dosen über 24 Stunden; maximal 4 Dosen insgesamt, wenn keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt; oder, wenn kein Ansprechen auf die zweite oder nachfolgende Dosen Tocilizumab erfolgt, alternative Behandlungsmaßnahmen gegen das CRS in Betracht ziehen.	Gemäß Schweregrad 3 behandeln, wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt.
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die hoch dosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität 3. Grades oder Transaminitis 4. Grades.	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1 mg/kg intravenös zweimal täglich oder äquivalente Dexamethason-Dosis (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden) verabreichen. Kortikosteroidgabe fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 (siehe unten) behandeln.

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis).	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; bei Besserung wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt oder sich der Zustand verschlechtert, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.

n. z. = nicht zutreffend

(a) Lee et al 2014.

(b) Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 2.

(c) Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Yescarta behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen, auch als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet, beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen konnten (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 Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome neurologischer Nebenwirkungen überwacht werden (Tabelle 2). Die Patienten müssen die ersten 10 Tage nach der Infusion zumindest einmal täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität/ICANS überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome einer neurologischen Toxizität/eines ICANS auftreten. Die Vitalzeichen und Organfunktionen müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung überwacht werden.

Patienten mit neurologischen Toxizitäten/ICANS vom Schweregrad 2 oder höher müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten muss eine intensiv-medizinische supportive Behandlung angewendet werden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva zur Vorbeugung von Krampfanfällen bei Nebenwirkungen 2. oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 2).

Tabelle 2: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, wenn nicht bereits andere Kortikosteroide gegeben werden. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 3	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 4	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1 000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie ^a in Erwägung ziehen.	Methylprednisolon 1 000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1 000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie ^a in Erwägung ziehen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

a. Alternative Therapie beinhaltet (aber ist nicht darauf beschränkt): Anakinra, Siltuximab, Ruxolitinib, Cyclophosphamid, IVIG und ATG.

Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Yescarta beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.

HBV-Reaktivierung

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

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphodepletion und Yescarta-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln. Nach Yescarta-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie. Das Blutbild ist nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen.

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. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen und durch Infektionsprophylaxe, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen zu handhaben.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sind lebenslang auf sekundäre Malignome zu überwachen. Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, ist das Unternehmen zu kontaktieren, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

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

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und im Rahmen des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Yescarta besser zu verstehen.

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.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Yescarta-Therapie wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen mindestens 6 Wochen lang vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphodepletion, während der Yescarta-Therapie und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung mit Yescarta nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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 Lymphodepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphodepletion 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 Verabreichung an eine Schwangere 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 fötalen 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. Stillende Frauen müssen über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

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.

Rezidiertes 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 (≥ 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 (≥ 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 rezidiert 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 (≥ 5 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem CRS (17 %), Enzephalopathie (16 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (8 %), Fieber (6 %) und Virusinfektion (5 %).

Die häufigsten (≥ 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 (≥ 5 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (16 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (12 %), CRS (12 %) und bakterielle Infektion (5 %).

Die häufigsten (≥ 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: 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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Febrile Neutropenie [#] Neutropenie [#] Lymphopenie [#] Leukopenie [#] Anämie [#] Thrombozytopenie [#]

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	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 [#] Dehydration ^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
	Gelegentlich	Tetraplegie Rückenmarködem Myelitis Dyskalkulie
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie ⁿ Arrhythmie ^o
	Häufig	Herzstillstand Herzinsuffizienz ^p
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie ^q Hypertonie
	Häufig	Thrombose ^r
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten ^s
	Häufig	Respiratorische Insuffizienz ^t Hypoxie ^u Pleuraerguss Lungenödem Dyspnoe ^v Nasentzündung ^w
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Erbrechen Diarrhoe ^x Verstopfung Abdominalschmerzen ^y Übelkeit

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Dysphagie**** Mundtrockenheit ^z
Leber- und Gallenerkrankungen		
	Sehr häufig	Erhöhte Transaminasen ^{aa}
	Häufig	Hyperbilirubinämie ^{bb}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Sehr häufig	Ausschlag ^{cc}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
	Sehr häufig	Motorische Funktionsstörung ^{dd} Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^{ee}
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Häufig	Nierenfunktionsstörung ^{ff}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Fieber ^{gg} Ödem ^{hh} Müdigkeit ⁱⁱ Schüttelfrost
	Häufig	Schmerzen
	Gelegentlich	Multiorganversagen
Augenerkrankungen		
	Häufig	Sehstörung ^{jj}

* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Rahmen einer gepoolten Analyse von 397 erwachsenen Patienten, die in ZUMA-1, ZUMA-5 und ZUMA-7 mit Yescarta behandelt wurden und im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt.

** 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, erniedrigtes Fibrinogen im Blut, erhöhtes Fibrinogen im Blut, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Hypofibrinogenämie, erhöhte international normalized ratio, erniedrigter Prothrombinspiegel, verlängerte Prothrombinzeit
- b. Erniedrigte Immunglobuline umfassen erniedrigtes Immunglobulin G im Blut, 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, Verwirrheitszustand, getrübler Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysarthrie, Dysgraphie, Dyskinesie, Dyspraxie, Hypersomnie, Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom, Lethargie, Leukenzephalopathie, Verlust des Bewusstseins, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, geistige Beeinträchtigungen, veränderter Gemütszustand, metabolische Enzephalopathie, Neurotoxizität, langsame Sprache, Somnolenz, Sprachstörung, Stupor, toxische 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. Periphere Neuropathie umfasst periphere Neuropathie, Allodynie, zervikale Radikulopathie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Radikulopathie der Lendenwirbel, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Peroneuslähmung
- n. Tachykardie umfasst Tachykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Sinustachykardie
- o. Arrhythmie umfasst Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, 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
- p. Herzinsuffizienz umfasst Herzinsuffizienz, akute Linksherzinsuffizienz, reduzierte Ejektionsfraktion, Stress-Kardiomyopathie
- q. Hypotonie umfasst Hypotonie, Kapillarlecksyndrom, diastolische Hypotonie, Hypoperfusion, Orthostasesyndrom
- r. Thrombose umfasst Thrombose, Thrombose der Vena axillaris, Thrombose der Vena brachiocephalica, tiefe Venenthrombose, Verstopfung eines Medizinprodukts, Embolie, Jugularvenenthrombose, periphere Embolie, periphere Ischämie, Lungenembolie, Thrombose der Milzvene, Thrombose im Medizinprodukt
- s. Husten umfasst Husten, Husten mit Auswurf, Hustensyndrom der oberen Atemwege

- t. Respiratorische Insuffizienz umfasst respiratorische Insuffizienz, akute respiratorische Insuffizienz
- u. Hypoxie umfasst Hypoxie, erniedrigte Sauerstoffsättigung
- v. Dyspnoe umfasst Dyspnoe, Belastungsdyspnoe
- w. Nasenentzündung umfasst allergische Rhinitis, Rhinorrhoe
- x. Diarrhoe umfasst Diarrhoe, Kolitis, Enteritis
- y. Abdominalschmerzen umfassen Abdominalschmerzen, abdominale Beschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominale (Druck-)Empfindlichkeit, Dyspepsie, epigastrische Beschwerden
- z. Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit, Lippentrockenheit
- aa. Erhöhte Transaminasen umfassen erhöhte Transaminasen, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme, Hypertransaminasämie
- bb. Hyperbilirubinämie umfasst Hyperbilirubinämie, erhöhtes Bilirubin im Blut
- cc. 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
- dd. Motorische Funktionsstörung umfasst motorische Funktionsstörung, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelspastik, Muskelzerrung, Muskelverspannung, Muskelzucken, Muskelschwäche
- ee. 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
- ff. Nierenfunktionsstörung umfasst akute Nierenschädigung, erhöhtes Kreatinin im Blut, Nierenversagen
- gg. Fieber umfasst Hyperthermie, Pyrexie
- hh. Ödem umfasst Ödem, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem im Genitalbereich, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung
- ii. Müdigkeit umfasst Müdigkeit, Asthenie, verminderter Aktivitätsgrad, Unwohlsein
- jj. Sehstörung umfasst Sehstörung, Hemianopie, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe

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 in 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 (0,2 %).

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 Immunglobulintherapie 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.

Erfahrungen nach der Markteinführung

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, schließen Status epilepticus (0,3 %), ein Rückenmarködem und ICANS ein.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten bezüglich der Anzeichen einer Überdosierung mit Yescarta vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, sonstige antineoplastische Mittel; ATC-Code: L01XX70

Wirkmechanismus

Yescarta, ein Arzneimittel zur Immuntherapie mit genetisch modifizierten 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 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

Rezidiertes 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-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 aktivierter 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 angewendete 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 modifizierten 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 4 aufgeführt.

Tabelle 4: 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>Ethnische Zugehörigkeit</i>		
Weißer	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 %
Patienten mit Internationalem Prognostischem Index 3/4	46 %	46 %
Patienten mit Krankheitsstadium III/IV	85 %	85 %

Yescarta wurde als Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg im Anschluss an ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion von 500 mg/m² intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m² intravenösem Fludarabin verabreicht; die Lymphodepletion erfolgte am 5., 4. und 3. Tag vor der Behandlung mit Yescarta. Eine *Bridging*-Chemotherapie zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphodepletion 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 progredienten 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 wegen eines Herstellungsfehlers nicht. 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 Ansprechrate (*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 5) 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, betragen 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 5). 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 5). In einer 36-Monats-Analyse (mediane Studiennachbeobachtung 39,1 Monate) betrug das mediane OS 25,8 Monate mit 47 noch lebenden Patienten (47 %*). In einer 48-Monats-Analyse (mediane Studiennachbeobachtung 51,1 Monate) betrug das mediane OS 25,8 Monate mit 43 noch lebenden Patienten (44 %*). In einer 60-Monats-Analyse (mediane 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 5: 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
Dauer des Ansprechens ^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)
Dauer des Ansprechens ^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)
Gesamtüberleben, 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)

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
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)

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 Vergleichsansprechrate 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 rezidiert 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 ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 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 Vorkommen 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 Lymphodepletion wurde Yescarta als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg (Höchstdosis: 2×10^8 Zellen) verabreicht. Das Schema zur Lymphodepletion bestand aus Cyclophosphamid 500 mg/m² intravenös und Fludarabin 30 mg/m² intravenös, beide verabreicht 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 Lymphodepletion verabreicht werden.

In der Gesamt-Studienpopulation betrug das mediane Alter 59 Jahre (Spanne: 21 bis 81 Jahre); 66 % waren männlich, und 83 % waren Weiße. Vierundsiebzig 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 mediane Studiendauer betrug 24,9 Monate.

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 Kortikosteroiden. 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 36 % HDT-ASZT und 56 % der Patienten eine zelluläre Immuntherapie nach keinem Ansprechen auf oder Rezidiv nach Randomisierung zur SB.

Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS), bestimmt durch verblindete zentrale Beurteilung. Die Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der Gesamtpopulation ist in Tabelle 6 dargestellt, und die Kaplan-Meier-Kurve für das EFS ist in Abbildung 1 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. Das mediane progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) im Yescarta-Arm betrug 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]). Eine gleichbleibende Wirksamkeit wurde über ausgewählte Subgruppen hinweg, einschließlich Ansprechen auf die Erstlinientherapie, auf die Zweitlinientherapie bezogener altersangepasster IPI-Score, ECOG-Leistungsstatus, Alter, Lymphom mit Doppelexpressionsstatus und Erkrankungs-Subtyp HGBL, beobachtet. Bei einer vorab definierten Zwischenanalyse zum Zeitpunkt der primären Analyse des EFS waren die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht ausgereift. 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.

Tabelle 6. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für ZUMA-7 (primäre Analyse)

	Yescarta N = 180	Standardbehandlung N = 179
Ereignisfreies Überleben		
Anzahl der Ereignisse (%)	108 (60)	144 (80)
Median, Monate [95 % KI] ^a	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	<0,0001	
Objektive Ansprechrate (%) [95 % KI]	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	<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]
-------------------------------------	-----------------	-----------------

KI, Konfidenzintervall; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplan-Meier-Methode

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

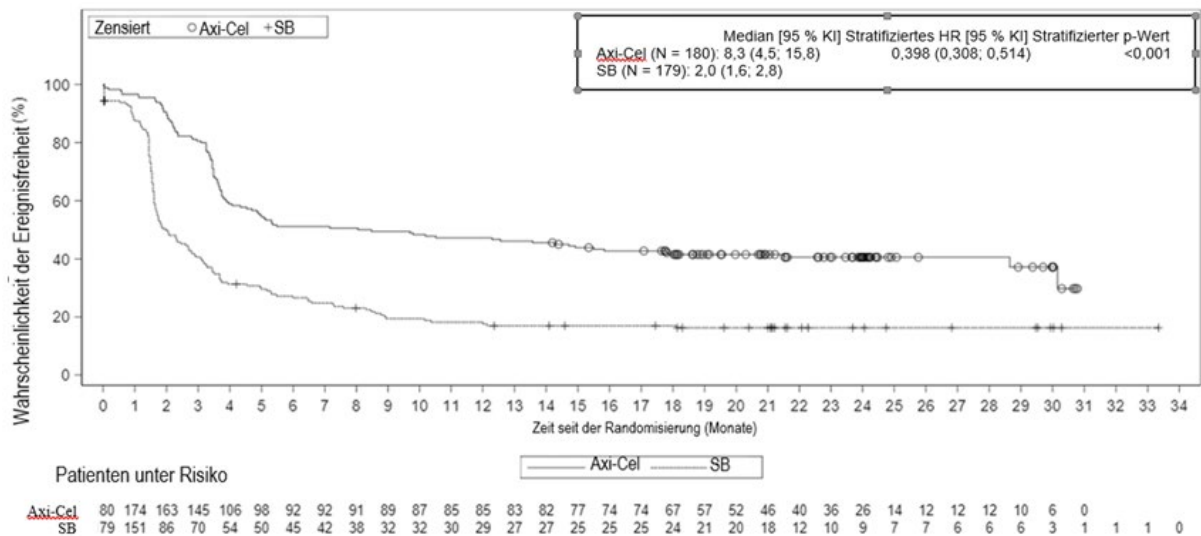
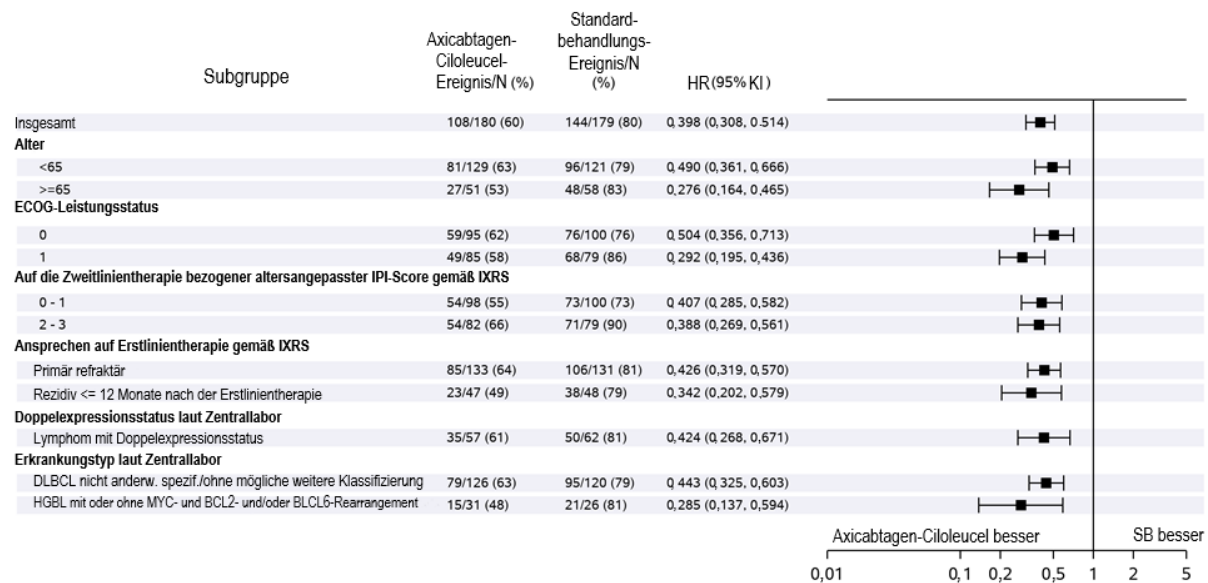


Abbildung 2. Forest Plot des ereignisfreien Überlebens in ausgewählten Subgruppen in ZUMA-7



KI, Konfidenzintervall; IXRS, Interactive Voice/Web Response System.

Der Erkrankungstyp laut Zentrallabor wurde bei 303 von 359 Patienten bestätigt; die übrigen Patienten wurden vom Zentrallabor als nicht bestätigt, fehlend oder sonstige kategorisiert.

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/t 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 berechnete). Patienten mit stabiler Erkrankung (*stable disease*, SD) (ohne Rezidiv) > 1 Jahr nach Beendigung der letzten Therapie wurden nicht als infrage kommend angesehen. Patienten mit einem

ZNS-Lymphom, einer vorangegangenen allogenen Stammzelltransplantation (SZT) oder einer vorherigen Therapie mit Anti-CD19-CAR oder anderen genetisch modifizierten 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 7 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 7: 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>Ethnische Zugehörigkeit</i>		
Weißer	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 %

* 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 Lymphodepletion von 500 mg/m² intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m² intravenösem Fludarabin verabreicht; beide Wirkstoffe wurden am 5., 4. und 3. Tag vor der Behandlung mit Yescarta verabreicht. Alle Patienten wurden zur Beobachtung nach der Yescarta-Infusion für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die Verabreichung 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. Es traten keine Herstellungsfehler auf. 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 8 zusammengefasst.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für alle eingeschlossenen FL-Patienten in ZUMA-5 mit 3 oder mehr vorherigen Therapielinien (24-Monats-Analyse)

Kategorie	Alle Leukapherisierten (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95 % KI]	91 % (82; 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Dauer des Ansprechens ^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	79,5 (67,2; 87,6)
18 Monate	75,5 (62,5; 84,6)
24 Monate	67,6 (52,7; 78,7)

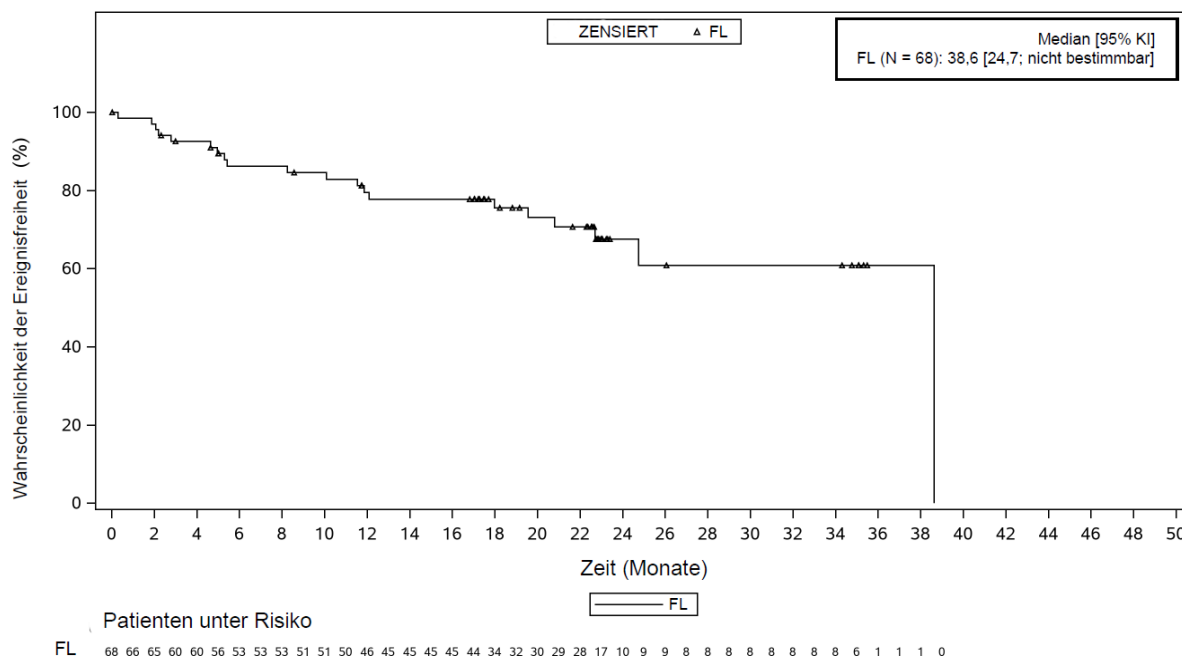
KI, Konfidenzintervall; ORR, objektive Ansprechrate; CR, vollständiges Ansprechen; PR, partielles Ansprechen.

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 leukapherisierten (n = 75) und behandelten (n = 73) Patienten.

Abbildung 3 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)



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 humane 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) (562,0 Tage \times Zellen/ μ l *versus* 222,0 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 \cdot Tage bzw. 247,1 Zellen/ μ l \cdot Tage.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Yescarta enthält genetisch modifizierte humane T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des humanen 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 Yescarta-Infusion darf 30 Minuten nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der Yescarta-Beutel muss in der Dampfphase von Flüssigstickstoff (≤ -150 °C) aufbewahrt werden und muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass lebensfähige, lebende autologe Zellen zur Verabreichung an den Patienten zur Verfügung stehen. Nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren.

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

Innerhalb der Einrichtung muss Yescarta in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Yescarta handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Yescarta-Kassette übereinstimmt.
- Der Yescarta-Beutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Yescarta-Beutel, 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 Beutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Beutel mit dem Arzneimittel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs 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 Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt 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.

Verabreichung

- 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.
- Für die Gabe von Yescarta wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Nur zur autologen Anwendung.
- Verifizieren Sie die Patienten-ID erneut, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Yescarta-Beutel abzugleichen.
- Spülen Sie die Schläuche vor der Infusion mit 0,9 % Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml).
- Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Yescarta-Beutels innerhalb von 30 Minuten, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.
- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Yescarta-Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Spülen Sie die Schläuche, nachdem der gesamte Inhalt des Beutels infundiert wurde, mit derselben Infusionsrate mit 0,9 % Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml) durch, um sicherzustellen, dass die gesamte Yescarta-Dosis verabreicht wurde.

Versehentliche Exposition

Im Falle einer versehentlichen Exposition müssen die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs beachtet werden. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Yescarta gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Für die Beseitigung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Yescarta in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), müssen als potenziell infektiöses Abfallmaterial entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1299/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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 in der Klinik von 1 Dosis Tocilizumab pro Patienten 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 in der Klinik geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- sichergestellt wird, dass das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

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
- Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- 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 detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt 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, Sicherstellung, dass in der Klinik geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

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 und 5-Jahres-Zwischenberichte •Abschlussbericht der Studienergebnisse: Dezember 2038

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES BEHÄLTNIS (KASSETTE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 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 Anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen/kg.
Dieses Arzneimittel enthält Zellen humanen Ursprungs.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

Ein steriler 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 leukozytendepletierenden 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

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufbewahren.
Nicht erneut einfrieren.

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

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs beseitigt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

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 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion
Axicabtagen-Ciloleucel (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen)
Nur 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 steriler 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.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie ihn 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 weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- 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 beachten, bevor Sie Yescarta erhalten?
3. Wie wird Yescarta angewendet?
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 follikulärem 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 modifizierten weißen Blutkörperchen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Yescarta erhalten?

Sie dürfen Yescarta nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen Axicabtagen-Ciloleucel oder einen anderen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Behandlung, die Chemotherapie zur Lymphodepletion 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).

Bevor Sie Yescarta erhalten, müssen 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.

Tests und Untersuchungen

Bevor Sie Yescarta erhalten, wird Ihr Arzt:

- Ihre Lunge, Ihr Herz und Ihren Blutdruck untersuchen.
- Sie auf Anzeichen für Infektionen untersuchen; alle Infektionen werden behandelt, 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.
- 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.

Nachdem Sie Yescarta erhalten haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, 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 3–4 Wochen nach der Behandlung mit Yescarta. Wenn Ihre Körpertemperatur erhöht ist, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.
- Krampfanfälle, Zittern oder Sprachstörungen oder verwaschene Sprache, Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseinsbeschränkung, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit, Gleichgewichts- oder Koordinationsverlust.

- Fieber, 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.

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

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

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, bevor Sie Yescarta erhalten. Möglicherweise muss Ihr Arzt Sie während der Behandlung mit Yescarta speziell betreuen.

In manchen Fällen ist es unter Umständen nicht möglich, die geplante Behandlung mit Yescarta durchzuführen. Zum Beispiel:

- Wenn die Yescarta-Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem Sie die vorbereitende Chemotherapie erhalten haben, verschoben ist. Dann benötigen Sie unter Umständen eine weitere vorbereitende Chemotherapie.

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 Lymphodepletion 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 Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten. 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. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, 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 wird Yescarta angewendet?

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 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 vorbereitende Chemotherapie; diese sorgt dafür, dass sich Ihre modifizierten 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 Ihnen Yescarta gegeben wird

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.

Sie müssen die Yescarta-Infusion in einer qualifizierten klinischen Einrichtung 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.

Nachdem Sie Yescarta erhalten haben

- Planen Sie so, dass Sie sich nach der Behandlung mit Yescarta mindestens 4 Wochen lang in der Nähe des Krankenhauses aufhalten, in dem Sie behandelt wurden. Ihr Arzt wird empfehlen, dass Sie mindestens 10 Tage lang täglich wieder ins Krankenhaus kommen, und wird abwägen, ob Sie in den ersten 10 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 Arzttermine versäumen, rufen Sie Ihren Arzt oder die qualifizierte klinische Einrichtung so schnell wie möglich an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Yescarta kann Nebenwirkungen in Bezug auf Ihr Immunsystem haben, die unter Umständen schwerwiegend bzw. lebensbedrohlich sind und mitunter zum Tod führen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Yescarta berichtet.

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

- Fieber, Schüttelfrost, verringerter Blutdruck mit Symptomen wie Schwindelgefühl und Benommenheit oder Flüssigkeit in den Lungen; diese Symptome können schwerwiegender Natur sein und tödlich verlaufen (bei allen handelt es sich um Symptome einer Erkrankung mit der Bezeichnung „Zytokinsturm“)
- abnorm niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, was Ihr Infektionsrisiko erhöhen kann.
- Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseinseinschränkung, Verwirrtheit oder Gedächtnisverlust aufgrund von Störungen der Hirnfunktion, unwillkürliches Zittern (Tremor), plötzliche Verwirrtheit mit Agitation, Desorientierung, Halluzinationen oder Reizbarkeit (Delirium)
- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Zellen, die Sauerstoff transportieren): Symptome können extreme Müdigkeit und Energiemangel umfassen
- extreme Müdigkeit
- niedrige Anzahl von Zellen, die dabei helfen, das Blut gerinnen zu lassen (Thrombozytopenie): Symptome können übermäßige oder länger anhaltende Blutungen oder Blutergüsse umfassen
- Muskel- und Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen
- Fieber oder Schüttelfrost; diese können Anzeichen einer Infektion sein
- Kopfschmerzen
- hohe Konzentrationen von Harnsäure oder Zucker (Glukose), die sich bei Bluttests zeigen
- niedrige Konzentrationen von Natrium oder Phosphat, die sich bei Bluttests zeigen
- Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen
- verminderter Appetit
- niedriger Blutdruck, Schwindelgefühl
- Kurzatmigkeit, Husten
- schneller Herzschlag
- unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie)
- niedrige Konzentrationen von Immunglobulinen, die sich bei Bluttests zeigen, was zu Infektionen führen kann
- Ansammlung von Flüssigkeiten in Gewebe (Ödem), was zu Schwellungen, Gewichtszunahme, Atemnot und verminderter Harnausscheidung führen kann
- Mangel an Energie oder Kraft, Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Bewegen, Muskelkrämpfe
- Hautausschlag oder Hautprobleme
- Schlafstörungen

- hoher Blutdruck
- Erhöhte Leberenzymwerte, die sich bei Bluttests zeigen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Mundtrockenheit, Dehydrierung, Schluckbeschwerden
- Schmerzen in den Händen oder Füßen
- hohe Konzentrationen von Bilirubin, die sich bei Bluttests zeigen
- niedrige Konzentrationen von Albumin, Kalium oder Kalzium, die sich bei Bluttests zeigen
- niedrige Sauerstoffkonzentration im Blut
- Nierenversagen, was dazu führt, dass ihr Körper Flüssigkeit einlagert, was ernst oder lebensbedrohlich sein kann
- Anschwellen der Gliedmaßen, Flüssigkeit im Bereich um die Lungen (Pleuraerguss)
- Veränderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Koagulopathie): Symptome können übermäßige oder länger anhaltende Blutungen oder Blutergüsse umfassen
- Veränderungen des Sehvermögens, was das Sehen von Dingen erschwert (Sehverschlechterung)
- Schmerzen
- plötzlicher unerwarteter Herzstillstand; dies ist ernst und lebensbedrohlich
- Herzinsuffizienz
- Blutgerinnsel: Symptome können Schmerzen im Brustkorb oder im oberen Rücken, Atemnot, Blut husten oder krampfende Schmerzen, Schwellung in einem Bein sowie warme und dunkle Verfärbung der Haut um den schmerzenden Bereich umfassen
- (Krampf-)Anfälle (Anfälle, einschließlich länger anhaltender und lebensbedrohlicher Anfälle)
- Unvermögen, eine Seite des Körpers zu bewegen
- Überempfindlichkeit: Symptome wie z. B. Ausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen und Anaphylaxie
- Störungen des Gemütszustands
- Nasenentzündung
- Schwäche oder Unvermögen, eine Seite des Körpers zu bewegen, was die Verrichtung alltäglicher Aktivitäten wie essen oder sich anziehen erschwert
- Verlust der Kontrolle über die Bewegungen des Körpers
- Verlust der Bewegungsfähigkeit der Gesichtsmuskeln
- Angst
- Unvermögen, eigenständig zu atmen (respiratorische Insuffizienz)
- Gewichtsverlust

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwierigkeiten, Zahlen zu verstehen
- Abbau von Muskelgewebe, der zur Freisetzung von Muskelfasern in das Blut führt
- Funktionsstörung von mindestens 2 Organen (z. B. Leber, Lungen und Nieren), die eine medizinische Behandlung und/oder medizinische Eingriffe erfordert, um die normale Organfunktion wiederherzustellen
- Schwellung des Rückenmarks, die zu einer teilweisen oder vollständigen Lähmung der Gliedmaßen und des Rumpfes führen kann
- Lähmung aller vier Gliedmaßen
- Zustand einer schweren systemischen Entzündung

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.

Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Etikett des Behältnisses und dem Infusionsbeutel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

Dieses Arzneimittel ist gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufzubewahren, bis es für die Anwendung aufgetaut wird.
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 modifizierte humane 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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 .

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

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

Yescarta muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Yescarta handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Yescarta gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Yescarta-Kassette übereinstimmt.
- Der Yescarta-Beutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Yescarta-Beutel, 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 Beutels übereinstimmen. Untersuchen Sie den Beutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs 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 Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt 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.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Verabreichung

- Das Arzneimittel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Yescarta und dem Management von Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, 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 in der Klinik geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS 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 leukozytendepletierenden Filter innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe verabreicht werden.
- Schütteln Sie den Beutel 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.

Versehentliche Exposition

Im Falle einer versehentlichen Exposition müssen die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Materialien humanen Ursprungs beachtet werden. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Yescarta gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Für die Beseitigung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Yescarta in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), müssen als potenziell infektiöses Abfallmaterial entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.