

## **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 x 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Yescarta (Axicabtagen-Ciloleucel) ist eine gegen CD19 gerichtete Immuntherapie mit genetisch modifizierten autologen T-Zellen. Zur Herstellung von Yescarta werden körpereigene T-Zellen des Patienten entnommen und *ex vivo* mittels retroviraler Transduktion genetisch modifiziert, um einen chimären Antigenrezeptor (CAR) zu exprimieren, der ein variables Maus-Anti-CD19-Einzelkettenfragment umfasst, das mit der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta verbunden ist. Die CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen werden expandiert und dem Patienten zurück infundiert, wo sie die CD19-exprimierenden Zielzellen erkennen und eliminieren können.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel von Yescarta enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2 x 10<sup>6</sup> CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 x 10<sup>6</sup> – 2 x 10<sup>6</sup> Zellen/kg), mit maximal 2 x 10<sup>8</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel Yescarta enthält 300 mg Natrium.

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 rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Gabe von Yescarta muss in einer qualifizierten klinischen Einrichtung erfolgen.

Die Yescarta-Therapie ist unter der Anleitung von medizinischem Fachpersonal einzuleiten und zu überwachen, das in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und das 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.

### Dosierung

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

Eine Einzeldosis Yescarta enthält  $2 \times 10^6$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (oder maximal  $2 \times 10^8$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber) in ca. 68 ml Dispersion in einem Infusionsbeutel.

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  $500 \text{ mg/m}^2$  und intravenös verabreichtem Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von Yescarta verabreicht werden.

### *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 sind in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten zu überwachen. 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 sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten sind anzuweisen, 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 keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor.

#### *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.

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Wirksamkeit stimmt mit der in der behandelten Gesamtpatientenpopulation überein.

## Art der Anwendung

Yescarta ist mittels intravenöser Infusion zu verabreichen.

Yescarta darf nicht bestrahlt werden. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

*Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels*  
Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Yescarta handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

### *Vorbereitung von Yescarta*

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Yescarta-Kassette übereinstimmt.
- Der Yescarta-Beutel darf nicht aus der Kassette 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 Kassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Kassette 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 ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).
- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten sterilen Beutel oder gemäß den lokal geltenden Bestimmungen.
- 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 sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) stabil.

### *Verabreichung*

- Nur zur autologen Anwendung.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Für die Gabe von Yescarta wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- 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. Yescarta ist nach dem Auftauen bei Raumtemperatur bis zu 3 Stunden stabil.
- 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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren aufbewahrt werden.

#### Allgemein

Aufgrund der Risiken, die mit der Yescarta-Behandlung verbunden sind, sollte 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).

Mit Yescarta behandelte Patienten sollen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

Yescarta ist ausschließlich zur autologen Anwendung vorgesehen und darf nicht 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. Infundieren Sie Yescarta nicht, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

#### 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 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.

Überwachen Sie die Patienten nach der Infusion für mindestens 10 Tage täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome eines CRS. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Empfehlen Sie den Patienten, 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) sollten 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 intensiv-medizinische 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 sollten entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sollten erwogen werden.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

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**

<b>CRS-Schweregrad (a)</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroide</b>
<b>Schweregrad 1</b> Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	n. z.	n. z.

<b>CRS-Schweregrad (a)</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroide</b>
<b>Schweregrad 2</b> Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf weniger als 40 % FiO <sub>2</sub> 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 Zytokin-Freisetzungssyndrom in Betracht ziehen.	Gemäß Schweregrad 3 behandeln, wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt.
<b>Schweregrad 3</b> Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO <sub>2</sub> 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 über 3 Tage ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 (siehe unten) behandeln.
<b>Schweregrad 4</b> 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 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 sind auf Anzeichen und Symptome neurologischer Nebenwirkungen zu überwachen (Tabelle 2). Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion zumindest einmal täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. 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 auftreten.

Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen ist, in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung, in Erwägung zu ziehen.

Patienten mit neurologischen Toxizitäten vom Schweregrad 2 oder höher sollten durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung anzuwenden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva 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**

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 über 3 Tage ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend über 3 Tage 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 über 3 Tage ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend über 3 Tage 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.	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

### Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Yescarta beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind vor, während und nach der Yescarta-Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. 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 Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.



### 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 ist ein Screening auf HBV, HCV und HIV gemäß den klinischen Leitlinien durchzuführen.

### 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 Yescarta-Infusion 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 Dimethylsulfoxid (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 sollten überwacht werden und bei einem Auftreten gemäß Standardleitlinien behandelt werden.

### Frühere Anti-CD19-Therapie

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.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusion, 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. Eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird 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 sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Yescarta-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von mit Yescarta behandelten Müttern sollte 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 sollten 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, sollten 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 spiegeln die Exposition gegenüber Yescarta in ZUMA-1 wider, einer Phase 1/2-Studie, in der 108 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, CAR-positive T-Zellen erhielten. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 27,4 Monate.

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (93 %), Enzephalopathie (58 %) und Infektionen (39 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 56 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (22 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (16 %), bakterielle Infektionen (6 %), febrile Neutropenie (6 %), Virusinfektionen (5 %) und Pyrexie (5 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Enzephalopathie (31 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (19 %), CRS (11 %), bakterielle Infektionen (9 %), Aphasie (7 %), Virusinfektionen (6 %), Delirium (6 %), Hypotonie (6 %) und Hypertonie (6 %).

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden, sind nachstehend aufgeführt. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). 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 Virusinfektionen Bakterielle Infektionen
	Häufig	Pilzinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Leukopenie Neutropenie Anämie Thrombozytopenie
	Häufig	Koagulopathie

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie
	Häufig	Überempfindlichkeit Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Dehydration Verminderter Appetit Hypophosphatämie Hyponatriämie Gewichtsverlust
	Häufig	Hypokalzämie Hypoalbuminämie
Psychiatrische Erkrankungen		
	Sehr häufig	Delirium Angst
	Häufig	Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Enzephalopathie Kopfschmerzen Tremor Schwindelgefühl Aphasie
	Häufig	Ataxie Neuropathie Krampfanfall Dyskalkulie Myoklonus
	Gelegentlich	Rückenmarködem Myelitis Tetraplegie
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie Arrhythmie
	Häufig	Herzstillstand Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie Hypertonie
	Häufig	Thrombose <i>Capillary leak syndrome</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten Dyspnoe Hypoxie Pleuraerguss
	Häufig	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Durchfall Übelkeit Erbrechen Verstopfung Abdominalschmerzen Mundtrockenheit
	Häufig	Dysphagie*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Häufig	Ausschlag

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
	Sehr häufig	Motorische Funktionsstörung Schmerz in einer Extremität Rückenschmerzen Arthralgie Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Müdigkeit Pyrexie Ödem Schüttelfrost
Untersuchungen		
	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht Aspartat-Aminotransferase erhöht
	Häufig	Bilirubin erhöht

In Tabelle 3 sind nur Zytopenien enthalten, die (i) zu neuen oder sich verschlechternden klinischen Folgeerscheinungen führten, oder (ii) eine Therapie erforderten oder (iii) eine Anpassung der aktuellen Therapie erforderten.

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

### Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom*

CRS trat bei 93 % der Patienten auf. Bei 11 % der Patienten trat ein CRS 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 2 Tage (Spanne: 1 bis 12 Tage) und die mediane Dauer betrug 7 Tage (Spanne: 2 bis 29 Tage). Achtundneunzig Prozent (98 %) der Patienten erholten sich vom CRS.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit CRS beinhalteten Pyrexie (83 %), Hypotonie (44 %), Tachykardie (24 %), Hypoxie (23 %) und Schüttelfrost (20 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schlossen akute Nierenschädigung, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, *Capillary leak syndrome*, Hypotonie, Hypoxie und HLH/MAS ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

#### *Neurologische Nebenwirkungen*

Neurologische Nebenwirkungen traten bei 67 % der Patienten auf. Bei 32 % der Patienten traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage). Die mediane Dauer betrug 13 Tage (Spanne: 1 bis 191 Tage). Die meisten Patienten erholten sich von den neurologischen Nebenwirkungen, mit Ausnahme von 4 Patienten, die zum Todeszeitpunkt anhaltende neurologische Nebenwirkungen hatten; die Todesfälle waren auf andere Ursachen zurückzuführen.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit neurologischen Nebenwirkungen beinhalteten Enzephalopathie (58 %), Kopfschmerzen (40 %), Tremor (31 %), Schwindelgefühl (21 %), Aphasie (18 %) und Delirium (17 %). Bei Patienten, denen Yescarta verabreicht wurde, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Enzephalopathie (22 %), Aphasie (4 %), Delirium (4 %) und Krampfanfälle (1 %), berichtet.

Andere neurologische Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien weniger häufig berichtet und beinhalteten Dysphagie (5 %), Myelitis (0,2 %) und Tetraplegie (0,2 %).

Ein Rückenmarködem wurde im Kontext neurologischer Toxizität nach der Markteinführung berichtet.

Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

### *Febrile Neutropenie und Infektionen*

Febrile Neutropenie wurde nach der Yescarta-Infusion bei 36 % der Patienten beobachtet. In ZUMA-1 traten Infektionen bei 39 % der Patienten auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 26 % der Patienten auf. Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterielle Infektionen und Virusinfektionen 3. oder höheren Grades traten bei 19 %, 9 % bzw. 6 % der Patienten auf. Der häufigste Infektionsort waren die Atemwege. 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 80 %, 45 % bzw. 40 % 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 %, 24 % bzw. 10 % der Patienten auf. Eine nach Tag 93 bestehende Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades traten bei 11 %, 7 % bzw. 3 % der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

### *Hypogammaglobulinämie*

In ZUMA-1 trat eine Hypogammaglobulinämie bei 16 % der Patienten auf. Kumulativ hatten zum Zeitpunkt der 24-Monats-Analyse 33 (31 %) von 108 Patienten eine intravenöse Immunglobulintherapie erhalten. 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. Drei Patienten wurden vor der Behandlung mit Yescarta positiv auf Anti-FMC63 getestet. Es waren keine Auswirkungen dieser Antikörper auf die Wirksamkeit oder Sicherheit zu erkennen.

### Besondere Patientengruppen

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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: Sonstige antineoplastische Mittel; ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

## 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

In der Phase 2 von ZUMA-1 wurde das pharmakodynamische Ansprechen nach der Yescarta-Infusion über einen 4-wöchigen Zeitraum untersucht, indem der vorübergehende Anstieg der Zytokine, Chemokine und anderer Moleküle im Blut gemessen wurde. Die Konzentrationen der Zytokine und Chemokine wie IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL2R $\alpha$  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.

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 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. Patienten mussten nach einer Progression nicht nachbeobachtet werden; daher handelte es sich bei der Mehrheit der Patienten mit auswertbaren Proben um Responder.

Analysen, die durchgeführt wurden, um Zusammenhänge zwischen Zytokinkonzentrationen und der Inzidenz von CRS oder neurologischen Ereignissen festzustellen, zeigten, dass höhere Konzentrationen (Spitzenkonzentration und AUC nach 1 Monat) von IL-15 sowie von IL-6 mit neurologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades und CRS 3. oder höheren Grades assoziiert waren.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*DLBCL, PMBCL und DLBCL, entstanden aus einem folliculären Lymphom (ZUMA-1)*

Insgesamt 108 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem, 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 *high-grade*-B-Zell-Lymphom (HGBCL), 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 HGBCL 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 HGBCL 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.

Geeignete 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 geeignet. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 27,1 Monate (noch nicht abgeschlossen). Eine Zusammenfassung der demographischen 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  $2 \times 10^6$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg im Anschluss an ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion von 500 mg/m<sup>2</sup> intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m<sup>2</sup> 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, betrug 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 Gesamtüberleben wurden nicht erreicht (Tabelle 5).

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 <sup>a</sup> , 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 <sup>a</sup> , 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)
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 Teilnehmer 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 OS 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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Spitzenkonzentrationen von Anti-CD19-CAR-T-Zellen traten innerhalb der ersten 8 bis 15 Tage nach der Yescarta-Infusion auf. Die mediane Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut ( $C_{max}$ ) lag bei 38,3 Zellen/ $\mu$ l (Spanne: 0,8 bis 1.513,7 Zellen/ $\mu$ l); diese ging 1 Monat nach der Yescarta-Infusion auf einen Median von 2,1 Zellen/ $\mu$ l (Spanne: 0 bis 167,4 Zellen/ $\mu$ l) sowie 3 Monate nach der Yescarta-Infusion auf einen Median von 0,4 Zellen/ $\mu$ l (Spanne: 0 bis 28,4 Zellen/ $\mu$ l) zurück.

Alter (Spanne: 23 bis 76 Jahre) und Geschlecht hatten keine signifikanten Auswirkungen auf die AUC und die  $C_{max}$  von Yescarta.

Die Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut stand in einem positiven Zusammenhang mit dem objektiven Ansprechen (CR oder PR). Die mediane  $C_{max}$ -Konzentration 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/ $\mu$ l versus 20,2 Zellen/ $\mu$ l). Die mediane  $AUC_{Tag\ 0-28}$  bei ansprechenden Patienten (N = 71) lag bei 253 % der entsprechenden Konzentration bei Non-Respondern (N = 25) (562,0 Tage x Zellen/ $\mu$ l versus 222,0 Tage x Zellen/ $\mu$ l).

Yescarta enthält humane autologe T-Zellen. Die erwarteten Stoffwechselprodukte 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. Bis Monat 3 nach der Infusion verringerten sich die Konzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen auf die Hintergrundwerte.

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 der Arzneimittel-Entwicklung 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  
Natriumchlorid  
Humanalbumin

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Yescarta ist 1 Jahr haltbar, wenn es gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ( $\leq -150\text{ °C}$ ) aufbewahrt wird.

Nach vollständigem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur ( $20\text{ °C}$  bis  $25\text{ °C}$ ) haltbar. Die Yescarta-Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen, und die Gesamtdauer der Yescarta-Infusion soll 30 Minuten nicht überschreiten. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht erneut eingefroren werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Yescarta-Beutel müssen in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ( $\leq -150\text{ °C}$ ) aufbewahrt werden und Yescarta muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass dem Patienten lebensfähige, lebende autologe Zellen verabreicht werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Es wird jeweils ein Beutel für die Kryolagerung 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.

### Für den Transport und die Beseitigung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

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

Yescarta enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Für nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit biologischen Abfallmaterialien zu beachten. Alle Materialien, die mit Yescarta in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit biologischen Abfallmaterialien zu handhaben und zu beseitigen.

## **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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**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**

Um die Risiken im Zusammenhang mit der Yescarta-Behandlung zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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.

Vor der Behandlung von Patienten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die direkte Verfügbarkeit in der Klinik von mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung eines CRS für jeden Patienten sorgen. Krankenhäuser müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Yescarta wird nur an Krankenhäuser und zugehörige Zentren ausgeliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn 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

#### 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:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
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"> <li>•Aktualisierungsberichte: Jährliche Sicherheitsberichte und 5-Jahres-Zwischenberichte</li> <li>•Abschlussbericht der Studienergebnisse: Dezember 2038</li> </ul>



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERES BEHÄLTNIS (KASSETTE)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yescarta 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> 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 x 10<sup>6</sup> CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Cryostor CS10, 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

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Enthält genetisch modifizierte Zellen.  
Entsorgung gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit biologischen Abfallmaterialien.

**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:

**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 x 10<sup>8</sup> 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 x 10<sup>8</sup> 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 eine Art von Arzneimittel, die „Therapie mit genetisch modifizierten Zellen“ genannt wird.

Yescarta wird speziell für Sie hergestellt, zur einmaligen Gabe Ihrer eigenen modifizierten weißen Blutkörperchen. Es wird über einen Tropf (*Infusion*) in eine Vene (*intravenös*) verabreicht.

Es wird zur Behandlung aggressiver Erkrankungen bei Erwachsenen angewendet, bei denen das Lymphgewebe (Teil des Immunsystems) befallen ist. Es handelt sich um das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBCL). 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. Yescarta wird angewendet, um diese Erkrankungen zu behandeln, wenn andere verfügbare Arzneimittel bei Ihnen nicht mehr wirken.

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

**Sie dürfen Yescarta nicht erhalten**, wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, bitten Sie Ihren Arzt um Rat.



## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Yescarta wird aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt und darf nur Ihnen gegeben werden.

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

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

Wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Yescarta erhalten.

## 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 Tumorsyndrom 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.

### **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 sollte 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**

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

### **3. Wie wird Yescarta angewendet?**

Yescarta wird Ihnen immer von medizinischem Fachpersonal 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 eingefroren und 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 ist eine einmalige Behandlung. Sie wird nicht wiederholt.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen eine einzige Yescarta-Infusion in Ihre Vene verabreichen; dies dauert ca. 30 Minuten.
- Yescarta enthält humane Blutzellen. Ihr Arzt wird im Umgang mit Yescarta daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

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“)
- Fieber oder Schüttelfrost
- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Zellen, die Sauerstoff transportieren); dies kann dazu führen, dass Sie sich extrem müde und kraftlos fühlen
- niedriger Blutdruck, Schwindelgefühl
- Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen oder Erbrechen
- Kopfschmerzen, Bewusstseinsbeschränkung, Sprachstörungen, Erregung, Zittern
- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen; diese sind wichtig für die Bekämpfung von Infektionen
- verminderte Natrium-, Phosphat- oder Kaliumspiegel, was anhand von Bluttests festzustellen ist
- veränderte(r) Herzrhythmus oder Herzfrequenz
- Angst
- verminderte Anzahl der Blutplättchen (Zellen, die der Blutgerinnung dienen/Thrombozytopenie)
- Blutvergiftung, die durch Bakterien, Viren oder andere Arten von Infektionen verursacht wird
- Kurzatmigkeit, Husten
- niedrige Konzentrationen von Antikörpern, auch Immunglobuline genannt; dies kann zu Infektionsneigung führen
- hoher Blutdruck
- Schwellungen in den Gliedmaßen, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge (Pleuraerguss)
- Muskel- und Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen
- extreme Müdigkeit
- mangelnde Flüssigkeitsaufnahme (Dehydrierung)
- verminderter Appetit, Gewichtsverlust
- Verwirrtheit
- erhöhte Leberenzymwerte, die sich bei Bluttests zeigen
- Mundtrockenheit
- niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
- Schmerzen in den Händen oder Füßen

##### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Schwierigkeiten, Zahlen zu verstehen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, unkontrollierbare Zuckungen von Körperteilen
- Nierenversagen, was dazu führt, dass Ihr Körper Flüssigkeit nicht ausscheidet, was ernst oder lebensbedrohlich sein kann
- Flüssigkeit in der Lunge
- Infektion der Lunge
- plötzlicher, unerwarteter Herzstillstand; dies ist ernst und lebensbedrohlich

- Herzschwäche
- Muskelkrämpfe
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Austreten von Flüssigkeiten aus Blutgefäßen in umliegendes Gewebe. Dies kann zu Gewichtszunahme und Atembeschwerden führen
- verminderte Kalziumspiegel, die sich bei Bluttests zeigen
- Blutvergiftung, die durch Pilze verursacht wird
- verminderte Albuminwerte, die sich bei Bluttests zeigen
- Hautausschlag
- erhöhte Bilirubinwerte, die anzeigen, wie Ihre Leber arbeitet, und die sich bei Bluttests zeigen
- Anzeichen und Symptome von Blutgerinnseln
- Schlafstörungen
- Überempfindlichkeit

#### **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Entzündung und Schwellung des Rückenmarks, die eine teilweise oder vollständige Lähmung der Gliedmaßen und des Rumpfes verursachen können.

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?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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  $\leq -150\text{ °C}$  aufzubewahren, bis es für die Anwendung aufgetaut wird. Nicht erneut einfrieren.

Da dieses Arzneimittel von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht wird, ist dieses für dessen richtige Entsorgung verantwortlich. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei. Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Blutzellen. Für nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit biologischen Abfallmaterialien zu beachten.

### **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  $2 \times 10^6$  CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg.

Die sonstigen Bestandteile sind: Cryostor CS10, Natriumchlorid, Humanalbumin. Siehe Abschnitt 2, „Yescarta enthält Natrium“.

### **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 SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

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

**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**

Gilead Sciences Ltd  
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:***Vorbereitung von Yescarta*

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Yescarta-Kassette übereinstimmt.
- Der Yescarta-Beutel darf nicht aus der Kassette 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 Kassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Kassette 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 ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).
- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten sterilen Beutel oder gemäß den lokal geltenden Bestimmungen.
- 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 sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.

- Nach dem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) stabil.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

#### Verabreichung

- Die intravenöse Yescarta-Infusion ist unter der Anleitung von medizinischem Fachpersonal einzuleiten und zu überwachen, das in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und das 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.
- Die Identität des Patienten ist mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Infusionsbeutel abzugleichen.
- Yescarta ist nur zur autologen Anwendung bestimmt.
- Yescarta ist als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne leukozytendepletierenden Filter innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe zu verabreichen.
- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Yescarta-Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden. Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels sollte infundiert werden.
- Sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml) ist zum Spülen der Schläuche vor der Infusion sowie zum Spülen danach zu verwenden. Yescarta ist bis zu 3 Stunden nach dem Auftauen bei Raumtemperatur stabil. Nach der Infusion des gesamten Volumens von Yescarta ist der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachzuspülen (*back priming*), um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung von Yescarta

- Yescarta enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Lokal geltende Bestimmungen zum Umgang mit biologischen Abfallmaterialien sind zu beachten.
- Alle Materialien, die mit Yescarta in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit biologischen Abfallmaterialien als potenziell infektiöse Abfallmaterialien zu handhaben und zu beseitigen.
- Innerhalb der Einrichtung muss Yescarta in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.
- Yescarta wird aus autologem Blut des Patienten hergestellt, das mittels Leukapherese gewonnen wird. Das vom Patienten stammende Leukapheresat und Yescarta können ein Risiko zur Übertragung infektiöser Viren auf das medizinische Fachpersonal, das das Produkt handhabt, bergen. Dementsprechend muss medizinisches Fachpersonal bei der Handhabung des Leukapheresats oder von Yescarta geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.