

▼ 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 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Yescarta (Axicabtagen-Ciloleuce) 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 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen 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 × 10⁶ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 × 10⁶–2 × 10⁶ Zellen/kg), mit maximal 2 × 10⁸ 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 rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem 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).

Eine Einzeldosis Yescarta enthält 2 × 10⁶ CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (oder maximal 2 × 10⁸ 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 mg/m² und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m² 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 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 ≥ 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. KELEN 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 für die Infusion

- 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).
- 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 Zell-

klumpen 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 vollständigem Auftauen beginnen.

Verabreichung

- Nur zur autologen Anwendung.
- 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.
- 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.
- 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.

Anweisungen zur Handhabung, versehentlichen Exposition und Beseitigung des Arzneimittels, 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

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Char-

genbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produktes aufbewahrt werden.

Allgemein

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 vorgeesehenen Patienten übereinstimmen.

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. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen muss in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung in Erwägung gezogen 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 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.

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 ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

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) 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 intensiv-

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.
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.

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

müssen entsprechend intensiv-medizinischer 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 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.

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. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen muss in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit neurologischen Toxizitäten/ICANS vom Schweregrad 2 oder höher müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Puls-oximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung anzuwenden. 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).

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-

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.

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 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 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 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 Tumormasse 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.

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 Infusionsbeutel, entsprechend 15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

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.

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 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 Fahr-

zeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten stammen von insgesamt 227 erwachsenen Patienten, die mit Yescarta in zwei multizentrischen klinischen Zulassungsstudien (ZUMA-1 und ZUMA-5, in denen 108 Patienten mit DLBCL oder PMBCL und 119 Patienten mit FL behandelt wurden), behandelt wurden.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

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 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 67,8 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 schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (22 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (15 %), bakterielle Infektionen (6 %), Virusinfektionen (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 %), Virusinfektionen (6 %), Delirium (6 %), Hypotonie (6 %), erhöhte Transaminasen (6 %) und Hypertonie (6 %).

Follikuläres Lymphom

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Yescarta in ZUMA-5 wider, einer Phase 2-Studie, 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 schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (16 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (12 %), CRS (12 %) bakterielle Infektionen (5 %), Fieber (4 %), Virusinfektionen (4 %) und Thrombose (3 %).

Die häufigsten (≥ 5 %) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Enzephalopathie (14 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (11 %) und CRS (6 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die in ZUMA-1 (n = 108) und ZUMA-5 (n = 119) 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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen aus ZUMA-1 und ZUMA-5

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS trat bei 93 % der Patienten in ZUMA-1 und 77 % der Patienten in ZUMA-5 auf. Bei

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	Febrile Neutropenie [#] Neutropenie [#] Lymphopenie [#] Leukopenie [#] Anämie [#] Thrombozytopenie [#]
	Häufig	Koagulopathie ^a

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie ^a
	Häufig	Überempfindlichkeit
	Gelegentlich	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Hyponatriämie [#] Hypophosphatämie [#] Hyperurikämie [#] Verminderter Appetit ^o Gewichtsverlust
	Häufig	Hypokaliämie [#] Hypokalzämie [#] Hypoalbuminämie [#] Dehydration ^p
Psychiatrische Erkrankungen		
	Sehr häufig	Delirium ^v Insomnie
	Häufig	Affekterkrankung ^z
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Enzephalopathie ^s Tremor ^u Kopfschmerzen ^t Schwindelgefühl ^l
	Häufig	Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus Hemiparese Ataxie ^x Periphere Neuropathie ^w
	Gelegentlich	Tetraplegie Rückenmarködem Myelitis Dyskalkulie Myoklonus
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie ^b Arrhythmie ^c
	Häufig	Herzstillstand Herzinsuffizienz ^d
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie ^h Hypertonie
	Häufig	Thrombose ⁱ
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Dyspnoe ^{cc} Husten ^{bb}
	Häufig	Hypoxie ^{dd} Pleuraerguss Nasentzündung ^{ee}
	Gelegentlich	Respiratorische Insuffizienz ^{ff}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Erbrechen Diarrhoe ^f Verstopfung Abdominalschmerzen ^g Übelkeit
	Häufig	Dysphagie [*] Mundtrockenheit ^h
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Sehr häufig	Ausschlag ^{gg}

11 % der Patienten in ZUMA-1 und 6 % der Patienten in ZUMA-5 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) bei Patienten in ZUMA-1 und 4 Tage (Spanne: 1 bis 11 Tage) bei Patienten in ZUMA-5, und die mediane Dauer betrug 7,5 Tage (Spanne: 2 bis 29 Tage, mit Ausnahme eines Ausreißers von 58 Tagen) bei Patienten in ZUMA-1 und 6 Tage (Spanne: 1 bis 27 Tage) bei Patienten in ZUMA-5. Achtundneunzig Prozent (98 %) der Patienten in ZUMA-1 und 99 % der Patienten in ZUMA-5 erholten sich vom CRS.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit CRS beinhalteten Pyrexie (90 %), Hypotonie (42 %), Hypoxie (23 %), Schüttelfrost (23 %), Tachykardie (17 %) und Sinustachykardie (17 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schlossen Pyrexie (5 %), Hypoxie (3 %), Hypotonie (1 %), akute Nierenschädigung (1 %), Vorhofflimmern (1 %), Vorhofflattern (1 %) und verminderte Ejektionsfraktion (1 %) ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Neurologische Nebenwirkungen

Neurologische Nebenwirkungen traten bei 66 % der Patienten in ZUMA-1 und 57 % der Patienten in ZUMA-5 auf. Bei 31 % der Patienten in ZUMA-1 und 16 % der Patienten in ZUMA-5 traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Neurologische Toxizitäten traten bei 93 % der Patienten in ZUMA-1 und 65 % der Patienten in ZUMA-5 innerhalb der ersten 7 Tage nach der Infusion auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage) bei Patienten in ZUMA-1 und 7 Tage (Spanne: 1 bis 177 Tage) bei Patienten in ZUMA-5. Die mediane Dauer betrug 13 Tage in ZUMA-1 und 14 Tage in ZUMA-5, wobei eine Rückbildung der Symptome bei 61 % bzw. 60 % der Patienten innerhalb von 3 Wochen nach der Infusion erfolgte.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit neurologischen Nebenwirkungen beinhalteten Tremor (30 %), Enzephalopathie (28 %), Verwirrheitszustand (25 %), Aphasie (15 %) und Somnolenz (12 %). Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen, die bei Patienten, denen Yescarta verabreicht wurde, berichtet wurden, schlossen Enzephalopathie (12 %), Verwirrheitszustand (5 %), Aphasie (3 %), Agitation (2 %), Somnolenz (2 %) und Delirium (1 %) ein.

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

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, schlossen Status epilepticus (0,4 %), ein Rückenmarködem und ICANS ein, die im Kontext neurologischer Toxizität berichtet wurden.

Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Sehr häufig	Motorische Funktionsstörung ^f Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^g
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Häufig	Nierenfunktionsstörung ^{aa}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Fieber ^l Ödem ^k Müdigkeit ⁱ Schüttelfrost
	Häufig	Schmerzen
	Gelegentlich	Multiorganversagen
Augenerkrankungen		
	Häufig	Sehstörung ^e
Untersuchungen		
	Sehr häufig	Erhöhte Transaminasen ^h
	Häufig	Hyperbilirubinämie ^m

* 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, disseminierte intravasculäre Gerinnung, erhöhter INR-Wert (*international normalised ratio*), verlängerte Prothrombinzeit
- b. Tachykardie umfasst Tachykardie, Sinustachykardie
- c. Arrhythmie umfasst Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, atrioventrikulärer Block, atrioventrikulärer Block ersten Grades, Bradykardie, Rechtsschenkelblock, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm, Umkehrung der T-Welle im Elektrokardiogramm, Extrasystolen, unregelmäßige Herzfrequenz, Sinusbradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie
- d. Herzinsuffizienz umfasst Herzinsuffizienz, akute Linksherzinsuffizienz, reduzierte Ejektionsfraktion, Stress-Kardiomyopathie
- e. Sehstörung umfasst verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe
- f. Diarrhoe umfasst Diarrhoe, Kolitis, Enteritis
- g. Abdominalschmerzen umfassen Abdominalschmerzen, abdominale Beschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominelle (Druck-)Empfindlichkeit, Dyspepsie, epigastrische Beschwerden
- h. Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit, Lippentrockenheit
- i. Müdigkeit umfasst Müdigkeit, Asthenie, verminderter Aktivitätsgrad, Unwohlsein
- j. Fieber umfasst Hyperthermie, Pyrexie
- k. Ödem umfasst Ödem, Bindehautödem, Gesichtssödem, generalisiertes Ödem, lokalisierendes Ödem, Genitalödem, peripheres Ödem, periorbitales Ödem, periphere Schwellung, Skrotalödem, Schwellung, anschwellendes Gesicht
- l. Erhöhte Transaminasen umfassen erhöhte Transaminasen, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase
- m. Hyperbilirubinämie umfasst Hyperbilirubinämie, erhöhtes Bilirubin im Blut
- n. Erniedrigte Immunglobuline umfassen Hypogammaglobulinämie, erniedrigtes Immunglobulin G im Blut
- o. Verminderter Appetit umfasst verminderter Appetit, Hypophagie
- p. Dehydration umfasst Dehydration, Hypovolämie
- q. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfassen Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Leistenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten
- r. Motorische Funktionsstörung umfasst motorische Funktionsstörung, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelpastik, Muskelzerrung, Muskelschwäche
- s. Enzephalopathie umfasst Enzephalopathie, Agraphie, Amnesie, Aphonie, Apraxie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, getrübler Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitstörungen, Dysarthrie, Dysgraphie, Dyskinesie, Hypersomnie, Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom, Lethargie, Leukenzephalopathie, Verlust des Bewusstseins, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, veränderter Gemütszustand, Neurotoxizität, Somnolenz, Sprachstörung, Stupor
- t. Kopfschmerzen umfassen Kopfschmerzen, Kopfbeschwerden
- u. Tremor umfasst Tremor, Titubation des Kopfes
- v. Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl, Präsynkope, Synkope, Vertigo

Febrile Neutropenie und Infektionen

Febrile Neutropenie wurde nach der Yescarta-Infusion bei 16 % der Patienten beobachtet. Infektionen traten bei 50 % der Patienten auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 22 % der Patienten auf. Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterielle Infektionen und Virusinfektionen 3. oder höheren Grades traten bei 15 %, 7 % bzw. 5 % der Patienten auf. Der häufigste Infektionsort waren die Atemwege. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Länger anhaltende Zytopenien

Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie 3. oder höheren Grades traten bei 60 %, 32 % bzw. 29 % 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 %, 16 % bzw. 8 % der Patienten auf. In ZUMA-1 trat eine nach Tag 93 bestehende Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades bei 11 %, 7 % bzw. 3 % der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Hypogammaglobulinämie

Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei 16 % der mit Yescarta behandelten Patienten berichtet. Kumulativ hatten zum Zeitpunkt der 54-Monats-Analyse 36 (33 %) von 108 Patienten in ZUMA-1 eine intravenöse Immunglobulintherapie erhalten, und 32 (27 %) von 119 Patienten in ZUMA-5 hatten zum Zeitpunkt der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung eine intravenöse Immunglobulintherapie erhalten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

Die Immunogenität von Yescarta wurde mittels eines enzymgekoppelten Immunsorptionsstests (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen FMC63, dem Antikörper, der ursprünglich Anti-CD19-CAR zugrunde liegt, untersucht. Drei von 106 Patienten in ZUMA-1 wurden vor der Behandlung mit Yescarta mittels eines ELISA-Screening-Tests vorläufig positiv auf Anti-FMC63-Antikörper getestet. In ZUMA-5 wurden 13 von 116 Patienten vor der Behandlung mit Yescarta mittels eines ELISA-Screening-Tests vorläufig 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 gemäß bestätigendem Assay antikörpernegativ waren. 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

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 3

- w. Periphere Neuropathie umfasst periphere Neuropathie, Allodynie, zervikale Radikulopathie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, Parosmie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie
- x. Ataxie umfasst Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Gangstörung, vestibuläre Störung
- y. Delirium umfasst Delirium, Agitation, Wahn, Desorientierung, Halluzination, Unruhe
- z. Affekterkrankung umfasst impulsives Verhalten, Manie, Stimmungsänderung, Panikattacke
- aa. Nierenfunktionsstörung umfasst akute Nierenschädigung, erhöhtes Kreatinin im Blut, Nierenversagen
- bb. Husten umfasst Husten, Husten mit Auswurf, Hustensyndrom der oberen Atemwege
- cc. Dyspnoe umfasst Dyspnoe, Belastungsdyspnoe
- dd. Hypoxie umfasst Hypoxie, erniedrigte Sauerstoffsättigung
- ee. Nasenentzündung umfasst allergische Rhinitis, Rhinorrhoe
- ff. Respiratorische Insuffizienz umfasst respiratorische Insuffizienz, akute respiratorische Insuffizienz
- gg. Ausschlag umfasst Ausschlag, bullöse Dermatitis, Erythem, Pruritus, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, Urtikaria
- hh. Hypotonie umfasst Hypotonie, Kapillarlecksyndrom, diastolische Hypotonie, Hypoperfusion, orthostatische Hypotonie
- ii. Thrombose umfasst Thrombose, tiefe Venenthrombose, Verstopfung eines Medizinprodukts, Embolie, Jugularvenenthrombose, periphere Embolie, periphere Ischämie, Lungenembolie, Thrombose der Milzvene, Thrombose der Vena subclavia, Thrombose im Medizinprodukt, Gefäßverschluss

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

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: 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 Akti-

vierung, 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 und ZUMA-5 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- 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.

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 DLBCL- und PMBCL-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. 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.

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 auf Entzündungen hinweisenden Analyten im Serum, einschließlich IL-6, mit neurologischen Ereignissen 3. oder höheren Grades und CRS 3. oder höheren Grades korrelierten. Höhere Konzentrationen mehrerer Analyten im Serum, einschließlich IL-15, waren in ZUMA-1 mit neurologischen Ereignissen 3. oder höheren Grades und CRS 3. oder höheren Grades und in ZUMA-5 mit CRS 3. oder höheren Grades assoziiert.

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 aktiver B-Zell-Typ [ABC]) evaluierbar. 49 dieser Patienten wiesen den GCB-Typ und 17 den ABC-Typ auf.

Infrage kommende Patienten waren mindestens 18 Jahre alt und wiesen eine refraktäre Erkrankung auf; diese war definiert als progrediente Erkrankung (*progressive disease*, PD) oder stabile Erkrankung (*stable disease*, SD) als bestes Ansprechen auf die zuletzt 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 Stammzelltrans-

plantation 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.

Yescarta wurde als Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg im Anschluss an ein Chemotherapie-schemata 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 beinhalten die 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

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)
Alter (Jahre)		
Median (min., max.)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Männlich	69 %	67 %
Ethnische Zugehörigkeit		
Weißer	85 %	86 %
Asiaten	4 %	3 %
Schwarze	4 %	4 %
ECOG-Status		
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 %

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 follikulären 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 Gesamtüberleben wurden nicht erreicht (Tabelle 5).

In einer 36-Monats-Analyse (mediane Studiennachbeobachtung 39,1 Monate) betrug das mediane Gesamtüberleben 25,8 Monate mit 47 noch lebenden Patienten (47 %*). In einer 48-Monats-Analyse (mediane Studiennachbeobachtung 51,1 Monate) betrug das mediane Gesamtüberleben 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.

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

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)
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.

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.

Rezidiertes oder refraktäres FL (ZUMA-5)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Yescarta bei erwachsenen Patienten mit FL, die mit Yescarta behandelt wurden, wurden in einer einarmigen, offenen, multi-zentrischen Phase 2-Studie an Patienten mit rezidiertem oder refraktärem 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 Zu-

sammenfassung der demografischen Patientendaten ist in Tabelle 6 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.

Yescarta wurde als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2 × 10⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg im Anschluss an

Tabelle 6: 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*)
Alter (Jahre)		
Median (min., max.)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30 %	31 %
Männlich	60 %	63 %
Ethnische Zugehörigkeit		
Weißer	93 %	93 %
Asiaten	2 %	4 %
Schwarze	2 %	1 %
ECOG-Status		
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.

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 progressionsfreies Überleben (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 × 10⁶ 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 56 %. 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 Tumormast (91 %), Fort-

schreiten 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 7 zusammengefasst.

Siehe Abbildung 1

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. Bei Patienten mit DLBCL lag die mediane Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut (C_{max}) bei 38,3 Zellen/μl (Spanne: 0,8 bis 1.513,7 Zellen/μl); diese ging 1 Monat nach der Yescarta-Infusion auf einen Median von 2,1 Zellen/μl (Spanne: 0 bis 167,4 Zellen/μl) sowie 3 Monate nach der Yescarta-Infusion auf einen Median von 0,4 Zellen/μl (Spanne: 0 bis

28,4 Zellen/μl) zurück. Bei Patienten mit FL lag die mediane Spitzenkonzentration von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut (C_{max}) bei 37,6 Zellen/μl (Spanne: 0,5 bis 1.415,4 Zellen/μl). 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/μl (Spanne: 0 bis 15,8 Zellen/μl), gesunken.

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

Bei Patienten mit DLBCL und PMBCL stand die Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut in einem positiven Zusammenhang mit dem objektiven Ansprechen (CR oder PR). Die mediane C_{max}-Konzentration

Tabelle 7. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für alle eingeschlossenen FL-Patienten in ZUMA-5 mit 3 oder mehr vorherigen Therapielinien (24-Monats-Analyse)

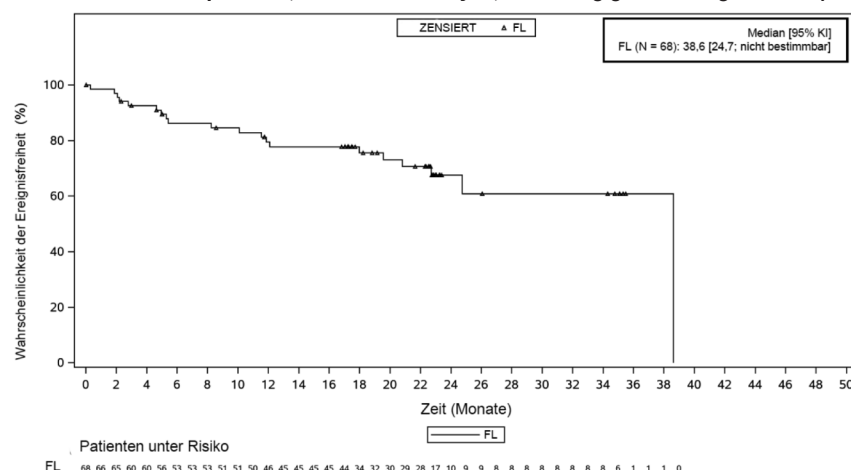
Kategorie	Alle Leukapherisierten (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95 % KI]	91 % (82; 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Dauer des Ansprechens ^b , Median in Monaten [95 % KI] (Spanne)	38,6 (24,7; nicht bestimmbar) (0,0; 38,6)
Andauerndes Ansprechen (n)	42
Rate der andauernden Remission ^b % [95 % KI]	
12 Monate	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 1 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)



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 AUC_{Tag 0-28} 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 mit FL 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.

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.

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

Cryosor 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 ($\leq -150^\circ\text{C}$) aufbewahrt wird.

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 soll 30 Minuten nicht überschreiten. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht erneut eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der Yescarta-Beutel muss in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -150^\circ\text{C}$) 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.

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.

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 verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs beachtet werden. Alle Materialien, die mit Yescarta in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), müssen entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.

Eine versehentliche Exposition gegenüber Yescarta muss vermieden werden. Im Falle einer versehentlichen Exposition müssen die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs beachtet werden. Dazu gehören u. a. das Waschen des kontaminierten Hautbereichs und das Entfernen der kontaminierten Kleidung. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Yescarta gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert 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

August 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München

Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt