

יולי 2022



## עדכון עלון לרופא ולצרכן לתכשיר:

**Yescarta®**

### Cells dispersion for intravenous infusion

(axicabtagene ciloleucel)

רופאים ורוקחים נכבדים,

חברת גיליארד סיאנסז ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון עלונים לתכשיר בנדון.

#### ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Yescarta is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.

Limitation of Use: Yescarta is not indicated for the treatment of patients with primary or secondary central nervous system lymphoma.

השינויים מסומנים בעלון המצורף כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו הטקסט המחוקק בקו-חוצה נגרע ממנו. הסימונים בצהוב הינם החמרות במידע הבטיחותי. העדכונים המשמעותיים ביותר מופיעים במכתב זה, קיימים עדכונים מינוריים נוספים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות

<https://israeldrugs.health.gov.il/#/byDrug/drugs/index.html>

כמו כן, ניתן לקבל מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום:

גיליארד סיאנסז ישראל בע"מ, רחוב החרש 4, ת.ד. 6090, פארק העסקים הוד השרון 4524075, ישראל  
התכשיר זמין בכל קופות החולים.

בברכה,

מאיה מלל

רוקחת ממונה, גיליארד סיאנסז ישראל בע"מ

## העדכונים המהותיים בעלון לרופא:

### 4.2 Posology and method of administration

~~Yescarta must be administered in a qualified clinical setting.~~

~~Yescarta therapy should must be initiated under the direction of and supervised administered in a qualified treatment centre by a healthcare professional physician with experienced~~ in the treatment of haematological malignancies and trained for administration and management of patients treated with Yescarta. ~~A minimum of four doses of~~ At least 1 dose of tocilizumab for use in the event of cytokine release syndrome (CRS) and emergency equipment must be available prior to infusion ~~of YESCARTA~~. The treatment centre must have access to an additional dose of tocilizumab within 8 hours of each previous dose.

...

~~Preparation of YESCARTA~~ Yescarta

...

- Inspect the product bag for any breaches of container integrity before thawing. If the bag is compromised, follow the local guidelines for the handling of waste of human-derived material (or immediately contact Kite).
- Place the infusion bag inside a second ~~sterile bag or per local guidelines~~.

...

### 4.4 Special warnings and precautions for use

...

#### Traceability

The traceability requirements of cell-based advanced therapy medicinal products must apply. To ensure traceability the name of the product, the batch number and the name of the treated patient ~~should~~ must be kept for a period of 30 years after expiry date of the product.

#### General

Yescarta is intended solely for autologous use and must not be administered to other patients. Before infusion, the patient's identity must match the patient identifiers on the Yescarta infusion bag and cassette. Do not infuse Yescarta if the information on the patient-specific label does not match the intended patient.

Patients ~~should~~ must be monitored daily for the first 10 days following infusion for signs and symptoms of potential CRS, neurologic events and other toxicities. Physicians should consider hospitalisation for the first 10 days post infusion or at the first signs/symptoms of CRS and/or neurologic events. After the first 10 days following infusion, the patient ~~should~~ is to be monitored at the physician's discretion.

Counsel patients to remain within the proximity of a qualified treatment centre for at least 4 weeks following infusion and to seek immediate medical attention should signs or symptoms of CRS or neurological adverse reactions occur. Monitoring of vital signs and organ functions ~~should~~ must be considered depending on the severity of the reaction.

#### Reasons to delay treatment

Due to the risks associated with Yescarta treatment, infusion ~~should~~ must be delayed if a patient has any of the following conditions:

- Unresolved serious adverse reactions (especially pulmonary reactions, cardiac reactions, or hypotension) including from preceding chemotherapies.
- Active uncontrolled infection.
- Active graft-versus-host disease (GVHD).

~~Patients treated with Yescarta should not donate blood, organs, tissues, and cells for transplantation.~~

~~Yescarta is intended solely for autologous use and must not be administered to other patients. Before infusion, the patient's identity must match the patient identifiers on the Yescarta infusion bag and cassette. Do not infuse Yescarta if the information on the patient-specific label does not match the intended patient. Serological testing~~

~~Screening for HBV, HCV, and HIV should must be performed before collection of cells for manufacturing of Yescarta (see section 4.2).~~

~~Blood, organ, tissue and cell donation~~

~~Patients treated with Yescarta should must not donate blood, organs, tissues, or cells for transplantation.~~

...

Cytokine release syndrome

Nearly all patients experienced some degree of CRS. -Severe CRS, including life-threatening and fatal reactions, was very commonly observed with ~~YESCARTA~~Yescarta with a time to onset of 1 to 12 days in ZUMA-1 and 1 to 11 days in ZUMA-5 (see section 4.8). CRS should be managed at the physician's discretion, based on the patient's clinical presentation and according to the CRS management algorithm provided in Table 1. Interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor based therapy such as tocilizumab has been administered for moderate or severe CRS associated with Yescarta.

At least 1 dose of tocilizumab per patient must be on site and available for administration prior to Yescarta infusion. The treatment centre should must have access to an additional dose of tocilizumab within 8 hours of each previous dose.

~~Ensure that a minimum of 4 doses of tocilizumab, an interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor, are available for each patient prior to infusion of YESCARTA.~~

...

**Table 1: CRS grading and management guidance**

CRS Grade (a)	Tocilizumab	Corticosteroids
<b>Grade 2</b> Symptoms require and respond to moderate intervention. Oxygen requirement less than 40% FiO <sub>2</sub> or hypotension responsive to fluids or low dose of one vasopressor or Grade 2 organ toxicity (b).	Administer tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenously over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24 hour period; maximum total of 4 doses if no clinical improvement in the signs and symptoms of CRS, <u>or, if no response to second or subsequent doses of tocilizumab, consider alternative measures for treatment of cytokine release syndrome.</u>	Manage per Grade 3 if no improvement within 24 hours after starting tocilizumab.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The safety data described in this section are from a total of 227 adult patients treated with Yescarta in two multi-centre pivotal clinical studies (ZUMA-1 and ZUMA-5).

##### Diffuse Large B-cell Lymphoma and Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma

The safety data described in this section reflect exposure to Yescarta in ZUMA-1, a Phase 1/2 study in which 108 patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) received CAR-positive T cells based on a recommended dose which was weight-based. The data described are from the 54-month follow-up analysis where median actual duration of follow up was 27.423.5 months (range: 0.3 to 67.8 months).

The most significant and frequently occurring adverse reactions were CRS (93%), encephalopathy (5860%), and infections (3940%).

Serious adverse reactions occurred in 5651% of patients. The most common serious adverse reactions included encephalopathy (22%), unspecified pathogen infections (1615%), bacterial infections (6%), febrile neutropenia (6%), viral infections (56%), febrile neutropenia (5%) and pyrexia-fever (5%).

The most common (≥5%) Grade 3 or higher non-haematological adverse reactions included encephalopathy (31%), unspecified pathogen infections (19%), CRS (11%), bacterial infection (9%), aphasia (7%), viral infection (6%), delirium (6%), hypotension (6%), transaminases increased (6%) and hypertension (6%).

##### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions described in this section were identified in patients exposed to Yescarta in ZUMA-1 and ZUMA-5 and reported from clinical trials and post-marketing setting are presented below reports. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

**Table 3: Adverse drug reactions identified with ~~Y~~ESCARTA~~Y~~escarta**

System Organ Class (SOC)	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations		

System Organ Class (SOC)	Frequency	Adverse reactions
	Very common	Unspecified pathogen infections Viral infections Bacterial infections
	Common	Fungal infections
Blood and lymphatic system disorders		
	Very common	Febrile neutropenia <sup>#</sup> Neutropenia <sup>#</sup> Lymphopenia <sup>#</sup> Leukopenia <sup>#</sup> Neutropenia <sup>#</sup> Anaemia <sup>#</sup> Thrombocytopenia <sup>#</sup>
	Common	Coagulopathy <sup>a</sup>
Immune system disorders		
	Very common	Cytokine Release Syndrome Hypogammaglobulinaemia <sup>n</sup>
	Common	Hypersensitivity Histiocytosis Haematophagic
	Uncommon	Haemophagocytic Lymphohistiocytosis
Metabolism and nutrition disorders		
	Very common	Hyponatraemia <sup>#</sup> Hypophosphatemia <sup>#</sup> Hyperuricemia <sup>#</sup> Dehydration Decreased appetite <sup>o</sup> Hypophosphataemia Hyponatraemia Weight decrease
	Common	Hypokalemia <sup>#</sup> Hypocalcaemia <sup>#</sup> Hypoalbuminaemia <sup>#</sup> Dehydration <sup>p</sup>
Psychiatric disorders		
	Very common	Delirium <sup>y</sup> Insomnia Anxiety
	Common	Affective disorder <sup>r</sup> Insomnia
Nervous system disorders		
	Very common	Encephalopathy <sup>s</sup> Tremor <sup>u</sup> Headache <sup>l</sup> Tremor Dizziness <sup>v</sup> Aphasia
	Common	Seizure Hemiparesis Ataxia <sup>x</sup> Neuropathy peripheral <sup>w</sup> Ataxia Neuropathy Seizure

System Organ Class (SOC)	Frequency	Adverse reactions
		<a href="#">Dyscalculia</a> <a href="#">Myoclonus</a>
	Uncommon	<a href="#">Quadriplegia</a> Spinal cord oedema Myelitis <a href="#">Quadriplegia</a> <a href="#">Dyscalculia</a> <a href="#">Myoclonus</a>
Cardiac disorders		
	Very common	Tachycardia <sup>b</sup> Arrhythmia <sup>c</sup>
	Common	Cardiac arrest Cardiac failure <sup>d</sup>
Vascular disorders		
	Very common	Hypotension <sup>hh</sup> Hypertension
	Common	Thrombosis <sup>ii</sup> <a href="#">Capillary leak syndrome</a>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
	Very common	<a href="#">Dyspnoea</a> <sup>cc</sup> Cough <sup>bb</sup> <a href="#">Dyspnoea</a> <sup>ee</sup> <a href="#">Hypoxia</a> <a href="#">Pleural effusion</a>
	Common	<a href="#">Hypoxia</a> <sup>dd</sup> <a href="#">Pleural effusion</a> <a href="#">Nasal inflammation</a> <sup>ee</sup> <a href="#">Pulmonary oedema</a>
	<a href="#">Uncommon</a>	<a href="#">Respiratory failure</a> <sup>ff</sup>
Gastrointestinal disorders		
	Very common	<a href="#">Vomiting</a> <a href="#">Diarrhoea</a> <sup>f</sup> <a href="#">Constipation</a> <a href="#">Abdominal pain</a> <sup>g</sup> <a href="#">Nausea</a> <a href="#">Diarrhoea</a> <a href="#">Nausea</a> <a href="#">Vomiting</a> <a href="#">Constipation</a> <a href="#">Abdominal pain</a> <a href="#">Dry mouth</a>
	Common	Dysphagia* <a href="#">Dry mouth</a> <sup>h</sup>
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	<a href="#">Very Common</a>	<a href="#">Rash</a> <sup>gg</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
	Very common	<a href="#">Motor dysfunction</a> <sup>r</sup> <a href="#">Musculoskeletal pain</a> <sup>q</sup> <a href="#">Motor dysfunction</a> <a href="#">Pain in extremity</a> <a href="#">Back pain</a> <a href="#">Arthralgia</a>

System Organ Class (SOC)	Frequency	Adverse reactions
		<a href="#">Muscle pain</a>
	<a href="#">Uncommon</a>	<a href="#">Rhabdomyolysis</a>
Renal and urinary disorders		
	Common	Renal <a href="#">impairment<sup>2a</sup></a> <a href="#">insufficiency</a>
General disorders and administration site conditions		
	Very common	<a href="#">Fever<sup>d</sup></a> <a href="#">Oedema<sup>k</sup></a> <a href="#">Fatigue<sup>l</sup></a> <a href="#">Pyrexia</a> <a href="#">Oedema</a> <a href="#">Chills</a>
	<a href="#">Common</a>	<a href="#">Pain</a>
	<a href="#">Uncommon</a>	<a href="#">Multiple organ dysfunction syndrome</a>
<a href="#">Eye Disorders</a>		
	<a href="#">Common</a>	<a href="#">Visual impairment<sup>e</sup></a>
Investigations		
	Very common	<a href="#">Alanine aminotransferase</a> <a href="#">Transaminases</a> increased <sup>#a</sup> <a href="#">Aspartate aminotransferase</a> increased
	Common	<a href="#">Hyperbilirubinemia<sup>#m</sup></a> <a href="#">Bilirubin</a> increased

Only cytopenias that resulted in (i) new or worsening clinical sequelae or (ii) that required therapy or (iii) adjustment in current therapy are included in Table 3.

\* Dysphagia has been reported in the setting of neurologic toxicity and encephalopathy

<sup>#a</sup> Frequency based on Grade 3 or higher laboratory parameter.

a. Coagulopathy includes Coagulopathy, Blood fibrinogen decreased, Disseminated intravascular coagulation, International normalised ratio increased, Prothrombin time prolonged

b. Tachycardia includes Tachycardia, Sinus tachycardia

c. Arrhythmia includes Arrhythmia, Atrial fibrillation, Atrial flutter, Atrioventricular block-, Atrioventricular block first degree, Bradycardia, Bundle branch block right, Electrocardiogram QT prolonged, Electrocardiogram T wave inversion, Extrasystoles, Heart rate irregular, Sinus bradycardia, Supraventricular extrasystoles, Supraventricular tachycardia, Ventricular arrhythmia, Ventricular extrasystoles, Ventricular tachycardia

d. Cardiac failure includes Cardiac failure, Acute left ventricular failure, Ejection fraction decreased, Stress cardiomyopathy

e. Visual impairment includes Vision blurred, Visual acuity reduced

f. Diarrhoea includes Diarrhoea, Colitis, Enteritis

g. Abdominal pain includes Abdominal pain, Abdominal discomfort, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness, Dyspepsia, Epigastric discomfort

h. Dry mouth includes Dry mouth, Lip dry

i. Fatigue includes Fatigue, Asthenia, Decreased activity, Malaise

j. Fever includes Hyperthermia, Pyrexia

k. Edema includes Oedema, Conjunctival oedema, Face oedema, Generalized oedema, Localized oedema, Oedema genital, Oedema peripheral, Periorbital oedema, Peripheral swelling, Scrotal oedema, Swelling, Swelling face

l. Transaminases increased includes Transaminases increased, Hepatic enzyme increased, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased

m. Hyperbilirubinemia increased includes Hyperbilirubinemia, Blood bilirubin increased

n. Immunoglobulins decreased includes Hypogammaglobulinemia, Blood immunoglobulin G decreased

o. Decreased appetite includes Decreased appetite, Hypophagia

p. Dehydration includes Dehydration, Hypovolaemia

q. Musculoskeletal pain includes Arthralgia, Back pain, Bone pain, Flank pain, Groin pain, Musculoskeletal chest pain, Myalgia, Neck pain, Osteoarthritis, Pain in extremity

r. Motor dysfunction includes Motor dysfunction, Muscle rigidity, Muscle spasms, Muscle spasticity, Muscle strain, Muscular weakness

s. Encephalopathy includes Encephalopathy, Agraphia, Amnesia, Aphasia, Aphonia, Apraxia, Cognitive disorder, Confusional state, Depressed level of consciousness, Disturbance in attention, Dysarthria, Dysgraphia, Dyskinesia, Hypersomnia, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, Lethargy, Leukoencephalopathy, Loss of consciousness, Memory impairment, Mental status changes, Neurotoxicity, Somnolence, Speech disorder, Stupor

t. Headache includes Headache, Head discomfort

u. Tremor includes Tremor, Head titubation

v. Dizziness includes Dizziness, Presyncope, Syncope, Vertigo

w. Neuropathy peripheral includes, Neuropathy peripheral, Allodynia, Cervical radiculopathy, Hyperaesthesia, Hypoaesthesia, Paraesthesia, Parosmia, Peripheral motor neuropathy, Peripheral sensory neuropathy

x. Ataxia includes Ataxia, Balance disorder, Gait disturbance, Vestibular disorder

y. Delirium includes Delirium, Agitation, Delusion, Disorientation, Hallucination, Restlessness

z. Affective disorder includes Impulsive behavior, Mania, Mood altered, Panic attack

aa. Renal impairment includes Acute kidney injury, Blood creatinine increased, Renal failure

bb. Cough includes Cough, Productive cough, Upper-airway cough syndrome

cc. Dyspnea includes Dyspnoea, Dyspnoea exertional

dd. Hypoxia includes Hypoxia, Oxygen saturation decreased

ee. Nasal inflammation includes Rhinitis allergic, Rhinorrhoea

ff. Respiratory failure includes Respiratory failure, Acute respiratory failure

gg. Rash includes Rash, Dermatitis bullous, Erythema, Pruritus, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash pustular, Stevens-Johnson syndrome, Urticaria

hh. Hypotension includes Hypotension, Capillary leak syndrome, Diastolic hypotension, Hypoperfusion, Orthostatic hypotension

ii. Thrombosis includes Thrombosis, Deep vein thrombosis, Device occlusion, Embolism, Jugular vein thrombosis, Peripheral embolism, Peripheral ischaemia, Pulmonary embolism, Splenic vein thrombosis, Subclavian vein thrombosis, Thrombosis in device, Vascular occlusion

## Description of selected adverse reactions from ZUMA-1 and ZUMA-5

### Cytokine release syndrome

CRS occurred in 93% of patients in ZUMA-1 and 77% of patients in ZUMA-5. Eleven percent (11%) of patients in ZUMA-1 and 6% of patients in ZUMA-5. ~~Eleven percent (11%) of patients~~ experienced Grade 3 or higher (severe, life-threatening, and fatal) CRS. The median time to onset was 2 days (range: 1 to 12 days) for patients in ZUMA-1 and 4 days (range: 1 to 11 days) for patients in ZUMA-5, and the median duration was 7.5 days (range: 2 to 29 days, with the exception of one outlying observation of 58 days) for patients in ZUMA-1 and 6 days (range: 1 to 27 days) for patients in ZUMA-5. Ninety-eight percent (98%) of patients in ZUMA-1 and 99% of patients in ZUMA-5 recovered from CRS.

The most common signs or symptoms associated with CRS included pyrexia (83.9%), hypotension (44.2%), hypoxia (23%), chills (23%), tachycardia (17%) and sinus tachycardia (17%). ~~tachycardia (24%), hypoxia (23%), and chills (20%).~~ Serious adverse reactions that may be associated with CRS included pyrexia (56%), hypoxia (3%), hypotension (1%), acute kidney injury (1%), atrial fibrillation (1%), atrial flutter (1%) and ejection fraction decrease (1%). ~~ventricular tachycardia, cardiac arrest, cardiac failure, capillary leak syndrome, hypotension, hypoxia, and HLH/MAS.~~ See section 4.4 for monitoring and management guidance.

### Neurologic adverse reactions

Neurologic adverse reactions occurred in 67.6% of patients in ZUMA-1 and 57% of patients in ZUMA-5. Thirty-two percent (32.3%) of patients in ZUMA-1 and 16% of patients in ZUMA-5 experienced Grade 3 or higher (severe or life-threatening) adverse reactions. Neurologic toxicities occurred within the first 7 days of infusion for 93% of patients in ZUMA-1 and 65% of patients in ZUMA-5. The median time to onset was 5 days (range: 1 to 17 days) for patients in ZUMA-1 and 7 days (range: 1 to 177 days) for patients in ZUMA-5.



The median duration was 13 days in ZUMA-1 and 14 days in ZUMA-5, with resolution occurring within 3 weeks for 61% and 60% of patients respectively, following infusion. (range: 1 to 191 days). Most patients recovered from neurologic adverse reactions, with the exception of 4 patients who had ongoing neurologic adverse reactions at the time of death; the deaths were due to other causes.

The most common signs or symptoms associated with neurologic adverse reactions included tremors (30%), encephalopathy (58/28%), confusional state (25%), headache (40%), tremor (31%), dizziness (21%), aphasia (18/15%), and somnolence (12%) delirium (17%). Serious neurologic adverse reactions reported in patients who were administered Yescarta included including encephalopathy (22/12%), confusional state (5%), aphasia (34%), agitation (22%), somnolence (2%) and delirium (14%), and seizures (1%) have been reported in patients administered YESCARTA Yescarta.

...

#### *Febrile neutropenia and infections*

Febrile neutropenia was observed in 36/16% of patients after Yescarta infusion. Infections occurred in 39/50% of patients in ZUMA-1. Grade 3 or higher (severe, life-threatening, or fatal) infections occurred in 26/22% of patients. Grade 3 or higher unspecified pathogen, bacterial, and viral infections occurred in 19/15%, 9/7%, and 6/5% of patients respectively. The most common site of infection was in the respiratory tract. See section 4.4 for monitoring and management guidance.

#### *Prolonged cytopenias*

Grade 3 or higher neutropenia (including febrile neutropenia), anaemia, and thrombocytopenia occurred in 80/60%, 45/32%, and 40/29% of patients, respectively. Prolonged (still present at Day 30 or with an onset at Day 30 or beyond) Grade 3 or higher neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia occurred in 26%, 24/16%, and 10/8% of patients, respectively. In ZUMA-1, Grade 3 or higher neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia present after Day 93 occurred in 11%, 7%, and 3% of patients, respectively. See section 4.4 for management guidance.

#### *Hypogammaglobulinaemia*

In ZUMA-1, hypogammaglobulinaemia occurred was reported in 16% of patients treated with Yescarta. Cumulatively, 33/36 (31/33%) of 108 subjects in ZUMA-1 received intravenous immunoglobulin therapy at the time of the 24/54-month analysis, and 32 (27%) of 119 subjects in ZUMA-5 received intravenous immunoglobulin therapy at the time of the 24-month follow-up analysis. See section 4.4 for management guidance.

#### Immunogenicity

The immunogenicity of Yescarta has been evaluated using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of binding antibodies against FMC63, the originating antibody of the anti-CD19 CAR. Three out of 106 patients in ZUMA-1 preliminary tested positive via an ELISA screen for anti-FMC63 antibodies prior to being treated with Yescarta. In ZUMA-5, 13 out of 116 patients preliminary tested positive for antibodies in the ELISA screen prior to being treated with Yescarta, and 2 subjects who had negative results prior to treatment had positive test results after treatment. Results of a confirmatory cell-based assay demonstrated that all patients treated with Yescarta and had an ELISA positive result were antibody negative by the confirmatory assay, before, during and after treatment. An impact of these antibodies on efficacy or safety was not discernible.

.....

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other antineoplastic agents, ATC code: L01XX70 not yet assigned

necrosis of CD19-expressing target cells.

#### Pharmacodynamic effects

In phase 2 of ZUMA-1 [and ZUMA-5](#), after Yescarta infusion, pharmacodynamic responses were evaluated over a 4-week interval by measuring transient elevation of cytokines, chemokines, and other molecules in blood. -Levels of cytokines and chemokines such as IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and IL2R $\alpha$  were ~~analyzed~~[analysed](#). -Peak elevation was observed within the first 14 days after infusion, and levels generally returned to baseline within 28 days.

Due to the on-target, off-tumour effect of Yescarta, a period of B-cell aplasia is expected following treatment. Among 73 [ZUMA-1](#) patients with evaluable samples at baseline, 40% had detectable B-cells; the B-cell aplasia observed in the majority of patients at baseline was attributed to prior therapies. Following Yescarta treatment, the proportion of patients with detectable B-cells decreased: 20% had detectable B-cells at Month 3, and 22% had detectable B-cells at Month 6. The initiation of B-cell recovery was first noted at Month 9, when 56% of patients had detectable B-cells. This trend of B-cell recovery continued over time, as 64% of patients had detectable B-cells at Month 18, and 77% of patients had detectable B-cells at Month 24. Patients were not required to be followed after they progressed; thus, the majority of patients with evaluable samples were responders.

[Among 113 ZUMA-5 patients with evaluable samples at baseline, 75% of patients had detectable B-cells. Following Yescarta treatment, the proportion of patients with detectable B-cells decreased: 40% of patients had detectable B-cells at Month 3. B-cell recovery was observed over time, with 61% of patients had detectable B-cells at Month 24.](#)

Analyses performed to identify associations between cytokine levels and incidence of CRS or neurologic events showed that higher levels (peak and AUC at 1 month) of ~~IL-15, as well as inflammatory serum analytes including~~ IL-6, were ~~associated-correlated~~ with Grade 3 or higher neurologic ~~adverse reaction~~[events](#) and Grade 3 or higher CRS. [Higher levels of multiple serum analytes including IL-15 were associated with Grade 3 or higher neurologic events and Grade 3 or higher CRS in ZUMA-1 and were associated with Grade 3 or higher CRS in ZUMA-5.](#)

#### Clinical efficacy and safety

*DLBCL, PMBCL and DLBCL arising from follicular lymphoma (ZUMA-1)*

...

-The median duration of follow up was ~~27.5~~[163](#).1 months (still ongoing).

....

In the 24-month follow-up analysis, based on the mITT population (results from an independent review committee), the ORR and the CR rate were 74% and 54%, respectively. -The median time to response was 1.0 months (range: 0.8 to 12.2 months). -The DOR was longer in patients who achieved CR compared to patients with a best response of PR (Table 5). Of the 55 patients who achieved CR, 7 patients had SD and 10 had PR at their initial tumour assessment and converted to CR as late as 12 months after Yescarta infusion. -Median duration of response and median overall survival ~~have-had~~ not been reached (Table 5). [In a 36-month analysis \(median study follow-up of 39.1 months\) the median overall survival was 25.8 months with 47 patients \(47%\\*\) still alive. In a 48-month analysis \(median study follow-up of 51.1 months\) the median](#)

overall survival was 25.8 months with 43 patients (44%\*) still alive. In a 60-month analysis (median study follow-up of 63.1 months) the median overall survival was 25.8 months with 42 patients (43%\*) still alive. \*The Kaplan-Meier estimates of the 3-year and, 4-year and 5-year OS rates were 47% and, 44% and 43% respectively.

...

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Peak levels of anti-CD19 CAR T cells occurred within the first 8 to 15 days after Yescarta infusion. Among patients with DLBCL, The the median peak level of anti-CD19 CAR T cells in the blood ( $C_{max}$ ) was 38.3 cells/ $\mu$ L (range: 0.8 to 1513.7 cells/ $\mu$ L), which decreased to a median of 2.1 cells/ $\mu$ L by 1 month (range: 0 to 167.4 cells/ $\mu$ L) and to a median of 0.4 cells/ $\mu$ L by 3 months (range: 0 to 28.4 cells/ $\mu$ L) after Yescarta infusion.

Age (range: 23 to 76 years) and sex had no significant impact on AUC and  $C_{max}$  of Yescarta.

Among patients with DLBCL and PMBCL, The the number of anti-CD19 CAR T cells in the blood was positively associated with objective response (CR or PR). -The median anti-CD19 CAR T cell  $C_{max}$  level in responders (N = 71) was 216% higher compared to the corresponding level in nonresponders (N = 25) (43.6 cells/ $\mu$ L versus 20.2 cells/ $\mu$ L). -Median AUC<sub>Day 0-28</sub> in responding patients (N = 71) was 253% of the corresponding level in nonresponders (N = 25)-(562.0 days x cells/ $\mu$ L versus 222.0 days x cells/ $\mu$ L).

Yescarta comprises human autologous T cells. The anticipated metabolic products are typical cellular degradation products resulting from normal cellular clearance mechanisms. Thus, the infused CAR T cells are expected to be cleared over time. Anti-CD19 CAR T cell levels decreased toward background levels by Month 3 after infusion.

...

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Irradiation could lead to inactivation of the product.

Precautions to be taken for ~~the transport and~~ disposal of the medicinal product

Yescarta ~~should~~must be transported within the facility in closed, break-proof, leak-proof containers.

Yescarta contains ~~genetically-genetically~~-modified human blood cells. Local ~~biosafety~~ guidelines on handling of waste of human-derived material biological waste ~~should-must~~ be followed for unused medicinal products or waste material. All material that has been in contact with Yescarta (solid and liquid waste) ~~should-must~~ be handled and disposed of in accordance with local guidelines on -handling of biological waste of human-derived material ~~of as potentially infectious waste in accordance with local biosafety guidelines.~~

Accidental exposure to Yescarta must be avoided. Local guidelines on handling of waste of human derived-materials ~~should~~must be followed in case of accidental exposure, which may include washing of the contaminated skin, and removal of contaminated clothes. Work surfaces and materials which have potentially been in contact with Yescarta must be decontaminated with appropriate disinfectant.

## העדכונים המהותיים בעלון לצרכן:

### 1. למה מיועדת התרופה?

יסקרטה הינה תכשיר מסוג "טיפול באמצעות תאים מהונדסים גנטית". תכשיר מסוג תרפיה גנטית המיועדת לטיפול במבוגרים עם לימפומה אגרסיבית ממושטת של תאי B גדולים (DLBCL) ולימפומה ראשונית מיצרית של תאי B גדולים (PMBCL) המשפיעות על רקמת הלימפה שלך (חלק ממערכת החיסון) אשר משפיעה על סוג מסויים של תאי דם לבנים הנקראים לימפוציטים מסוג B ועל איברים אחרים בגופך. כמות גדולה מידי של תאים לבנים לא תקינים אלו מצטברת ברקמה שלך, מה שעלול לגרום לתסמינים שאתה עשוי לחוות. התכשיר מיועד לטפל במצבים אלו כאשר התרופות האחרות שקיימות חדלו מלהשפיע עליך.

יסקרטה-התכשיר מופקת במיוחד עבורך, למתן חד פעמי מתאי הדם הלבנים שלך אשר עברו מודיפיקציה. יסקרטה ניתנת בטיפוס [בעירו (אינפוזיה)] לווריד (במתן תוך-וריד).

### 3. כיצד תשתמש בתרופה? אין ניתן-ניתנת לך הטיפול ביסקרטה

יסקרטה תמיד תינתן לך ע"י רופא במרכז רפואי מוסמך.

- הטיפול ביסקרטה הוא טיפולנית חד פעמי של במנה אחת-יחידה. הוא לא יינתן לך שוב.
- הצוות הרפואי המטפל בך יתנו לך עירו אחד של יסקרטה באמצעות צנתר לתוך האורידתוך ווריד (עירו תוך ורידי) למשך כ- 30 דקות לערך.
- יסקרטה הינה הגרסה המהונדסת של תאי הדם הלבנים שלך. לכן המטפל המומחה שלך בטיפול ביסקרטה יקוטלך באמצעי הזהירות ההולמים (עטיית כפפות והרכבת משקפי מגן) כדי למנוע העברה אפשרית של מחלות מדבקות, ויעקוב אחר ההנחיות המקומיות לבטיחות ביולוגית לטיפול בפסולת שמקורה בחומר ממקור אנושי כדי לנקות או להיפטר מכל חומר כלשהו שבא במגע עם יסקרטה התכשיר.

### 4. תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ-1 מכל 10 אנשים)  
- חום, צמרמורות, ירידה בלחץ הדם שעלולה לגרום לתסמינים כגון סחרחורת, תחושת טשטוש, נזלים בריאות, אשר עלולים להיות חמורים ואף קטלניים (כל התסמינים של מצב הקרוי תסמונת שחרור ציטוקינים).

- מספר נמוך באופן חריג של תאי דם לבנים.
- איבוד הכרה או ירידה ברמת ההכרה, בלבול או איבוד זכרון כתוצאה מפגיעה בתפקודי המוח, רעידות לא רצוניות (tremor), בלבול פתאומי המלווה בחוסר שקט, חוסר התמצאות במרחב, הזיות או אי שקט (delirium).
- ירידה במספר תאי הדם האדומים (תאים אשר נושאים חמצן): סימפטומים יכולים לכלול עייפות קיצונית-ירידה ברמת האנרגיה.
- עייפות קיצונית.
- ירידה במספר התאים אשר עוזרים בקרישת הדם (טרומבוציטופניה): סימפטומים יכולים לכלול דימום מוגבר או ממושך או נטיה להופעת חבורות.
- כאבי שרירים ופרקים, כאב גב.
- חום, צמרמורות.
- כאב ראש.

- רמות גבוהות בדם של חומצת שתן או מגנזיום הנצפות בבדיקות דם. רמות נמוכות בדם של נתרן או פוספט הנצפות בבדיקות דם.
- בחילה, עצירות, שלשול, כאב בטן, א-הקאות.
- ירידה בתאבון, איבוד משקל.
- לחץ דם נמוך, סחרחורת.
- קוצר נשימה, שיעול.
- קצב לב מהיר או איטי.
- קצב לב לא סדיר (אריתמיה).
- רמות נמוכות של אימונוגלובולינים הנצפות בבדיקות דם, מה שעלול להוביל לזיהומים.
- בעיות בתפקודי כליות הגורמות לגופך לאצירת נוזלים, הצטברות נוזלים בגוף (בצקת), אשר עלולה להוביל לעלייה במשקל וקשיי נשימה, תפוקת שתן נמוכה.
- חוסר באנרגיה או בכוח, חולשת שרירים, קושי בתזונה, התכווצויות שרירים.
- פריחה בעור או בעיות בעור.
- קשיי שינה.
- ירידה בלחץ הדם שעלולה לגרום לתסמינים כגון סחרחורת, תחושת טשטוש, נוזלים בריאות, אשר עלולים להיות חמורים ואף קטלניים (כל התסמינים של מצב הקרוי תסמונת שחרור ציטוקינים).
- ירידה במספר תאי הדם האדומים, דבר אשר יכול לגרום לך להרגיש עייפות קיצונית.
- לחץ דם נמוך.
- סחרחורת.
- תחושת בחילה, עצירות, שלשול, כאב בטן או הקאות.
- כאב ראש, ירידה ברמת ההכרה, קושי לדבר, עצבנות/חוסר שקט, רעידות.
- ירידה במספר תאי הדם הלבנים.
- ירידה ברמות נתרן או פוספט או אשלגן בדם.
- שינויים במהירות או בקצב הלב.
- חרדה.
- ירידה במספר טסיות הדם (טרומבוציטופניה).
- זיהומים בדם הנגרמים מחיידקים, נגיפים או סוגים אחרים של זיהום.
- קוצר נשימה, שיעול.
- ירידה ברמות אימונוגלובולינים.
- לחץ דם גבוה.
- קרישי דם: תסימנים יכולים לכלול כאב בחזה או בגב העליון, קשיי נשימה, שיעול דמי או התכווצויות כאב, התנפחות ברגל אחת, חום והתכהות של העור סביב האזור הכואב.
- נפיחות באיברים בגפיים, נוזל מסביב לריאות (תפליט קרום הריאה).
- כאבי שרירים ופרקים, כאב גב.
- עייפות קיצונית.
- התייבשות.
- ירידה בתאבון, איבוד משקל.
- בלבול.
- עלייה ברמות אנזימי הכבד בדם.
- יובש בפה.
- רמת חמצן נמוכה בדם.
- כאבים בכפות הידיים או בכפות הרגליים.

## תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מכל 10 אנשים)

- יובש בפה, התייבשות, קשיי בליעה.
- כאבים בכפות הידיים או בהרגליים.
- עלייה ברמות גבוהות של הבילירובין הנצפות בבדיקות הדם בדם. רמות נמוכות של אלבומין, אשלגן או סידן, הנצפות בבדיקות הדם בדם.
- רמת חמצן נמוכה בדם.
- קושי בהבנת חישובים (דיסקלקוליה), אובדן זיכרון, התקפים, אובדן שליטה על תנועות גופניות.
- אי ספיקה כלייתית.
- התנפחות של הגפיים, נוזל מסביב לריאות (תפליט קרום הריאה).
- זיהום בצקת-ריאות.
- זיהום בדרכי הנשימה.
- שינוי ביכולת הגוף ליצור קרישים (coagulopathy): סימפטומים יכולים לכלול דימום מאסיבי מוגבר או ממשיך ממושך או נטיה להופעת חבורות.
- שינויים בראייה מה-שמובילים לקושי לראות דברים (פגיעה בראייה).
- כאב.
- עצירה פתאומית ובלתי צפויה של הלב (דום לב); דבר זה הוא חמור ומסכן חיים.
- כשל לבבי.
- פרכוסים (seizures) התקפים.
- חוסר יכולת להזיז צד אחד של הגוף.
- התכווצויות שרירים.
- קשיי בליעה.
- בצקת ריאתית הנגרמת מדליפת נוזלים מכלי דם אל הרקמות הסובבות אותם. דבר זה עלול להוביל לעלייה במשקל ולקשיי נשימה.
- ירידה ברמת הסידן בדם.
- זיהומים הנגרמים מפטריות.
- ירידה ברמות האלבומין.
- פריחה בעור.
- עליה ברמות הבילירובין.
- סימנים וסימפטומים המעידים על קרישים בדם.
- קשיי שינה.
- רגישות יתר: סימפטומים כגון פריחה, אורטיקריה, גירוד, התנפחות ואנפלקסיס.
- שינויים במצב הרוח.
- דלקת באף.
- חולשה או חוסר יכולת להזיז צד אחד של הגוף, מה שמקשה על ביצוע פעילויות יום-יומיות כגון אכילה והתלבשות.
- אובדן שליטה על תנועות גוף.
- כאב עצבי.
- דימום ממושך או חבלות.
- מצבים המעידים על דלקת מערכתית חמורה.

## תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מכל 100 אנשים)

- קושי בהבנת מספרים, אובדן זיכרון, פרכוסים.
- התפרקות של רקמת השריר, המובילה לשחרור של סיבי שריר לדם.
- תפקוד לקוי של לפחות 2 איברים (לדוגמא: כבד, ריאות וכליות), מצב אשר מצריך טיפול רפואי ו/או פרוצדורה רפואית על מנת להחזיר את התפקוד הרגיל של האיבר.
- דלקת והתנפחות של חוט השדרה אשר עלולות לגרום לשיתוק חלקי או מלא של הגפיים ושל פלג גוף עליון

- [שיתוק של כל ארבעת הגפיים.](#)
- [מצבים המעידים על דלקת מערכתית חמורה.](#)
- [חוסר יכולת לנשום באופן עצמוני.](#)

## 5. כיצד לאחסן את יסקרטה התכשיר?

### המידע הבא מיועד לרופאים בלבד.

...

כיוון שתרופה זו תינתן על-ידי מטפלים מומחים שהוסמכו לכך, הם האחראים על השמדה נכונה של המוצר. אמצעים אלה יסייעו בהגנה על הסביבה. תרופה זו מכילה תאי דם אנושיים מהונדסים גנטית. יש למלא אחר ההנחיות מקומיות לבטיחות ביולוגית לטיפול בפסולת שמוצאה קורה בחומר ממקור אנושי עבור תרופה שלא נעשה בה שימוש או עבור חומרי פסולת. היות ותרופה זו תינתן ע"י מטפלים מומחים שהוסמכו לכך, הם האחראים על השמדה נכונה של המוצר. אמצעים אלו יעזרו להגן על הסביבה.

.....

### המידע הבא מיועד למטפלים מומחים לצוות רפואי מומחה בלבד:

זה חשוב שתקרא את כל התוכן של הליך רפואי זה בטרם מתן יסקרטה.

אמצעי זהירות שיש לנקוט בטרם ובעת המתן של התכשיר הרפואי

- יסקרטה מכילה תאים אנושיים מהונדסים גנטית. לתכשירים מסוג זה, יש למלא אחר ההנחיות המקומיות לטיפול בפסולת שמקורה באדם.
- יש להוביל את יסקרטה בתוך המתקן הרפואי המבנה בתוך מיכל סגור, חסין מפני שברים וחסין מפני נזילות.
- יסקרטה מופקת מתאים אוטולוגיים של המטופל אשר נאספים בשיטת לויקופריזיס. חומר המטופל שנאסף באמצעות לויקופריזיס וכן יסקרטה עלולים להוות סיכון להעברה של נגיפים מדבקים לצוות הרפואי המומחה אשר בא במגע עם המוצר. בהתאם, הצוות הרפואי המומחה חייב לנקוט באמצעי הזהירות המתאימים (עטיית כפפות והרכבת משקפי מגן) כאשר הם אוספים את התאים (לויקופריזיס) או בעת הטיפול ביסקרטה כדי להימנע מהעברה אפשרית של מחלות מדבקות.
- יש לחטא משטחי עבודה וחומרים אשר ייתכן שבאו במגע עם יסקרטה בהתאם להנחיות מקומיות לטיפול בפסולת שמקורה בחומר ממקור אנושי.

הכנת העירוי



- ודא שזחות המטופל (ת.ז.) תואמת את פרטי הזיהוי של המטופל על קסטת יסקרטה.
- אין להסיר את שקית המוצר של יסקרטה ~~מהקסטתה מקסטת הברזל~~, אם המידע שעל גבי התווית הספציפית למטופל אינו תואם את פרטי המטופל שעומד לקבל את הטיפול.
- לאחר שוודאת את זהות המטופל, הסר את שקית המוצר של יסקרטה ~~מן הקסטתה מקסטת הברזל~~.
- ודא שהמידע אודות המטופל על תווית ~~הקסטתה קסטת הברזל~~ תואם את המידע שעל תווית השקית.
- בחן את שקית המוצר לפגמים ובדוק את שלמותה לפני הפשרתה. אם השקית נפגמה באופן כלשהו, יש ~~לעקוב למלא~~ אחר ההנחיות המקומיות לטיפול בפסולת שמוצאה בחומר ממקור אנושי (או ליצור קשר עם Kite באופן מיידי).
- הכנס את שקית העירוי לתוך שקית ~~סטרילית~~ נוספת ~~או על פי הנחיות מקומיות~~.
- הפשר את יסקרטה ב-37 מעלות צלזיוס בערך, בעזרת אמבט מים או שיטת הפשרה יבשה עד שלא נותרים גבישי קרח נראים לעין בשקית העירוי. ערבב בעדינות את תכולת השקית כדי לפזר גושים של חומר תאי. אם נותרים גושי חומר תאי נראים לעין, המשך לערבב את תכולת השקית בעדינות. גושים קטנים של חומר תאי יופרדו בעזרת תנועת הערבוב הידנית העדינה. אין לשטוף, להפחית את מהירות הסחרור ו/או להרחיף מחדש את יסקרטה במדיה חדשה לפני העירוי. הפשרה צריכה ליקחת בערך בין 3 ל-5 דקות.
- לאחר ההפשרה, יסקרטה יציבה בטמפרטורת חדר (20-25 מעלות צלזיוס) למשך עד 3 שעות.
- יחד עם זאת, יש להתחיל במתן העירוי של התכשיר יסקרטה תוך 30 דקות מסיום ההפשרה. ~~ומשך זמן העירוי הכולל של יסקרטה לא יעלה על 30 דקות.~~

אין לחשוף את התכשיר יסקרטה לקרינה. אין להשתמש במסנן דלדול לויקוציטים.

#### מתן:

- יש לתת את התכשיר במרכז רפואי מוסמך ע"י רופא (רופאים) עם ניסיון טיפולי בממאירויות המטולוגיות אשר עברו הדרכה למתן טיפול בחולים המטופלים ביסקרטה.
- יש לוודא שלפחות מנה אחת של טוסיליזומאב (tocilizumab) וכן ציוד לזמן חרום זמינים לכל מטופל לפני מתן העירוי ובמשך תקופת ההתאוששות. לבתי החולים צריכה להיות גישה למנה נוספת של טוסיליזומאב בתוך 8 שעות מרגע מתן הכל מנה הקודמת.
- על זהות המטופל להיות תואמת למספר המטופל המופיע על גבי שקית העירוי.
- מתן יסקרטה הינו לשימוש אוטולוגי בלבד.
- מתן יסקרטה חייב להיות בעירוי תוך ורידי, תוך שימוש בצינור תוך ורידי נטול לטקס וללא מסנן דלדול לויקוציטים, בתוך 30 דקות, באמצעות כוח הכבידה או באמצעות משאבה פריסטלית.
- יש לנער את שקית העירוי של יסקרטה בעדינות על מנת למנוע היווצרות צברי תאים. יש לתת בעירוי את כל תוכן שקית העירוי.
- יש להשתמש בתמיסה סטרילית של נתון כלוריד להזרקה בריכוז 9 מ"ג/מ"ל (0.9%) (0.154 מילימול נתון למ"ל) על מנת להתניע את הצינור טרם מתן העירוי, כמו גם לשטוף אותו בסיום העירוי. בסיום העירוי של כל הנפח של יסקרטה, יש לשטוף את שקית העירוי עם 10 עד 30 מ"ל תמיסה להזרקה של נתון כלוריד בריכוז 9 מ"ג/מ"ל (0.9%) ע"י back priming על מנת לוודא שמספר תאים רב ככל האפשר ניתן בעירוי למטופל.

#### השמדת יסקרטה

- יש לטפל ולזרוק את כל החומרים הרפואיים שלא השתמשו בו או פסולת שהיא אשר היו במגע עם יסקרטה (פסולת נוזלית ומוצקה) יש להתייחס לפסולת זו כפסולת זיהומית פוטנציאלית בהתאם להנחיות המקומיות לבטיחות ביולוגית לטיפול בפסולת שמקורה בחומר אנושי. בהתאם, על המטפלים המומחים לנקוט בכל אמצעי הזהירות המתאימים (עטיית כפפות והרכבת משקפי מגן) כאשר הם אוספים את התאים (leukapheresis) או בעת הטיפול ביסקרטה כדי להימנע מהעברה אפשרית של מחלות



**מדבקות** יש לחטא את משטחי העבודה וכל חומר שייתכן **בא-שבא** במגע עם יסקרטה, בחומרי חיטוי מתאימים.

~~תרופה זו מכילה תאי דם אנושיים מהונדסים גנטית. יש להשליך תרופה שלא נעשה בה שימוש או מחומר פסולת על פי ההנחיות המקומיות לבטיחות ביולוגית.~~

**חשיפה בטעות**

- יש להמנע מחשיפה בטעות ליסקרטה. במקרה של חשיפה בטעות לתכשיר יסקרטה יש לעקוב אחר הפעולות אחר הבהתאם לנהלים המקומיים לטיפול בפסולת שמקורה בחומר אנושי, העשויים לכלול שטיפה של העור בגועה המזוהם, והסרה של בגדים מזוהמים.