

▼ 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

Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Kymriah ist eine Immunzell-Therapie bestehend aus Tisagenlecleucel. Hierbei handelt es sich um autologe T-Zellen, die *ex vivo* mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Ethylvinylacetat(EVA)-Infusionsbeutel mit Kymriah enthält die Tisagenlecleucel-Zell-Dispersion in einer chargenabhängigen Konzentration an genetisch veränderten autologen T-Zellen, die einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen) (siehe Abschnitt 4.2).

Die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ist abhängig von der Indikation und dem Körpergewicht des Patienten (für akute lymphatische B-Zell-Leukämie [ALL]). Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen. Zusätzlich zu den T-Zellen können NK-Zellen vorhanden sein. Informationen zur Anzahl der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/ml und der Gesamtzellzahl im Arzneimittel sind in den chargenspezifischen Begleitdokumenten für Kymriah enthalten.

1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,43 mg Natrium pro ml und 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Farblose bis leicht gelbliche Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter

(Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Kymriah und das Management von Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab zur Anwendung beim Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4). Die Herstellung und die Freigabe von Kymriah dauern im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen.

Dosierung

Dosierung bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg: 0,2 bis 5 × 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht.
- Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg: 0,1 bis 2,5 × 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Dosierung bei erwachsenen DLBCL-Patienten

- 0,6 bis 6 × 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Konditionierung vor der Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Vor der Infusion von Kymriah wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen, außer die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *white blood cell*) liegt eine Woche vor der Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/µl.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Vor Einleitung der Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Kymriah bestätigt sein. Wenn es zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion zu einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen kommt und die WBC-Anzahl bei > 1.000 Zellen/µl liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Kymriah erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

B-Zell-ALL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 30 mg/m² intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² intravenös über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:

- Cytarabin (täglich 500 mg/m² intravenös über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m² intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).

DLBCL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 25 mg/m² intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m² intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:

- Bendamustin (täglich 90 mg/m² intravenös über 2 Tage).

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eines Patienten eine Woche vor der Kymriah-Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/µl liegt.

Prämedikation

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H₁-Antihistaminikum zu geben. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Beurteilung vor der Infusion

Die Behandlung mit Kymriah sollte bei bestimmten Risikopatienten aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen/Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.
- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

B-Zell-ALL: Es wurden keine formalen Studien bei Kindern unter 3 Jahren durchgeführt.

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

Ältere Patienten

B-Zell-ALL: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah für diese Patientengruppe ist nicht erwiesen.

DLBCL: Für Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf aktive HBV, HCV oder HIV. Daher wird Leukapheresat von diesen Patienten nicht für die Herstellung von Kymriah akzeptiert.

Art der Anwendung

Kymriah darf nur intravenös angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und der Verabreichung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal, das mit Kymriah umgeht, sollte daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung für die Infusion

Vor der Infusion von Kymriah muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den maßgeblichen patientenspezifischen Angaben auf dem/den Infusionsbeutel(n) übereinstimmt.

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Bitte beachten Sie die Angaben in Abschnitt 6.6 zur Kontrolle und dem Auftauen des Infusionsbeutels. Die Infusionsstartzeit muss im Voraus festgelegt werden, damit mit dem Auftauen so begonnen werden kann, dass Kymriah zur Verfügung steht, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Sobald Kymriah aufgetaut ist und Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erreicht hat, sollte es innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute gegeben werden. Der gesamte Inhalt des/der Infusionsbeutel(s) ist zu infundieren. Der Schlauch sollte mit Kochsalzlösung zur Injektion (9 mg/ml; 0,9%) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden.

Nach der Infusion des vollständigen Volumens von Kymriah sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlösung zur Injektion (9 mg/ml; 0,9%) nachgespült werden (*back priming*) um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Kymriah sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Noch andauernde, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere pulmonale Nebenwirkungen, kardiale Nebenwirkungen oder Hypotonie) aufgrund vorangegangener Chemotherapien.
- Aktive unkontrollierte Infektion.
- Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD).
- Klinisch signifikante Verschlechterung der Leukämielast oder des Lymphoms nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Kymriah behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

Bei Patienten mit aktiver ZNS-Leukämie und aktivem ZNS-Lymphom liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Kymriah vor. Daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Kymriah bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In nahezu allen Fällen trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms lag bei 7 Tagen.

Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie. Zusätzliche Nebenwirkungen, die die Organsysteme betreffen, wurden beobachtet, darunter vorübergehende Herzinsuffizienz und Arrhythmie,

Niereninsuffizienz, erhöhte Serumkonzentration von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Bilirubin. In einigen Fällen wurde im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms über disseminierte intravasale Gerinnung (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*, CLS) und hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) berichtet. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, zu überwachen.

Risikofaktoren für ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL sind eine vor der Infusion bestehende hohe Tumormast, unkontrollierte oder schnell zunehmende Tumormast nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, aktive Infektion und früh nach der Infusion von Kymriah einsetzendes Fieber oder Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die Risikofaktoren zur Entstehung eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms bei erwachsenen DLBCL-Patienten sind nicht bekannt.

Bei allen Indikationen sollte eine entsprechende prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen vorgenommen und ein vollständiger Rückgang aller bestehender Infektionen sichergestellt werden. Auch im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms können Infektionen auftreten und das Risiko für ein tödlich verlaufendes Ereignis erhöhen.

Behandlung des Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgt ausschließlich anhand der klinischen Ausprägung und entsprechend des in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführten Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom. Bei mittelschwerem oder schwerem Zytokin-Freisetzungssyndrom, das auf Kymriah zurückzuführen war, wurde eine gegen IL-6 gerichtete Therapie wie Tocilizumab angewendet. Mindestens vier Dosen Tocilizumab müssen vor der Infusion von Kymriah für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar sein. Kortikosteroide können in lebensbedrohlichen Notfällen angewendet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Tisagenlecleucel weiter und bleibt nach der Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden erhalten. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie sollten in Betracht gezogen werden. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung eines Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms nicht empfohlen.

Neurologische Nebenwirkungen

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können (siehe Abschnitt 4.8). Andere Manifestationen beinhalten Krampfanfälle, Aphasie

Tabelle 1 Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms	Behandlung
Prodromalsyndrom: Leichtes Fieber, Müdigkeit, Anorexie	Beobachtung; Ausschluss einer Infektion; Gabe von Antibiotika gemäß nationaler Leitlinien, falls neutropenisch; symptomatische Unterstützung.
Zytokin-Freisetzungssyndrom, das eine geringe Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome: – Hohes Fieber – Hypoxie – Leichte Hypotonie	Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder niedrigdosierte Vasopressoren.
Zytokin-Freisetzungssyndrom, das eine moderate bis aggressive Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome: – Hämodynamische Instabilität trotz intravenös gegebener Flüssigkeiten und vasopressorischer Unterstützung – Zunehmende Atemnot einschließlich pulmonaler Infiltration, erhöhtem Sauerstoffbedarf einschließlich High-Flow-Sauerstofftherapie und/oder Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung – Rasche Verschlechterung des klinischen Zustands	<ul style="list-style-type: none"> Falls erforderlich, Gabe von hochdosierten oder multiplen Vasopressoren, Sauerstoff, mechanische Beatmung und/oder weitere unterstützende Behandlung. Gabe von Tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> – Patientengewicht unter 30 kg: 12 mg/kg intravenös über 1 Stunde – Patientengewicht ab 30 kg: 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (Höchstdosis 800 mg) <p>Falls keine klinische Verbesserung auftritt, gegebenenfalls Wiederholung der Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden.</p> <p>Wenn auf die zweite Dosis von Tocilizumab kein Ansprechen beobachtet wird, kann eine dritte Dosis Tocilizumab oder eine alternative Methode zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in Betracht gezogen werden.</p> <p>Maximal können 4 Dosen Tocilizumab gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei ausbleibender klinischer Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach der ersten Dosis Tocilizumab oder bei einer Verschlechterung zu jedem Zeitpunkt: Gabe von 2 mg/kg Methylprednisolon als Initialdosis, danach 2 mg/kg pro Tag, solange bis keine Vasopressoren und High-Flow-Sauerstofftherapie mehr benötigt wird, danach Reduktion.

und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, bei denen unter Kymriah eine komplette Remission erreicht wurde, können die resultierenden niedrigen Immunglobulinspiegel das Infektionsrisiko erhöhen. In Abhängigkeit vom Alter und den spezifischen Leitlinien sollte auf Anzeichen und Symptomen von Infektionen geachtet werden.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach der Infusion von Kymriah kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten, die nach der Behandlung mit Kymriah an Tag 28 Zytopenien aufwiesen, verringerte sich der Schweregrad innerhalb von drei Monaten nach der Behandlung auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten 3 Wochen nach der Infusion von Kymriah oder während eines noch bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms wird die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), die das Potenzial besitzen, Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verschlechtern, nicht empfohlen.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. Sie sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie und Agammaglobulinämie können bei Patienten auftreten, bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer kompletten Remission kommt. Nach der Behandlung mit Kymriah sollten die Immunglobulinspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegeln sollten je nach Alter und Leitlinien präventive Maßnahmen wie Vorbeugung von Infektionen, Antibiotikaprophylaxe und Immunglobulin-Ersatztherapie getroffen werden.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit der Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Kymriah-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen für mindestens 6 Wochen vor dem Beginn einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung mit Kymriah (siehe Abschnitt 4.5).

Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Ein TLS, das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten

und Sprachstörungen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten neurologischer Ereignisse 7 Tage bei B-Zell-ALL und DLBCL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 7 Tage bei B-Zell-ALL und 12 Tage bei DLBCL. Neurologische Ereignisse können während des Zytokin-Freisetzungssyndroms, nach dem Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms oder bei Abwesenheit eines Zytokin-Freisetzungssyndroms einsetzen.

Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden. Bei einem Auftreten von neurologischen Ereignissen sollte eine sorgfältige Diagnosestellung erfolgen und es sollte eine Behandlung abhängig von der zugrundeliegenden Pathophysiologie und entsprechend dem lokalen Versorgungsstandard durchgeführt werden.

Infektionen und febrile Neutropenie

Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom

Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.

Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms erschweren.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Kymriah häufig eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Situation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr

oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend der Standardleitlinien behandelt werden.

Begleiterkrankungen

Patienten mit aktiven ZNS-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder mit eingeschränkter Funktion von Nieren, Leber, Lunge oder Herz wurden von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger auf die unten beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen daher eine besondere Überwachung.

Vorherige Knochenmarktransplantation

Bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben, wird empfohlen, Kymriah frühestens 4 Monate danach zu geben, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Kymriah eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann. Die Leukapherese zur Herstellung von Kymriah sollte frühestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT erfolgen.

HBV-Reaktivierung

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, die in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führt.

Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

Frühere Anti-CD19-Therapie

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

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle, zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (*nucleic acid test*, NAT) zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 1 bis 6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Gehalt an Dextran 40 und Dimethylsulfoxid (DMSO)

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Dextran 40 und 82,5 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml. Von jedem dieser Inhaltsstoffe ist bekannt, dass er nach parenteraler Anwendung möglicherweise anaphylaktische Reaktionen auslösen kann. Patienten, die Dextran und DMSO vorher nicht ausgesetzt waren, sollten in den ersten Minuten nach Start der Infusion genau beobachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Tisagenlecleucel durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde nicht untersucht. Die Gabe niedrig dosierter Steroide im Rahmen der Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach einer Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Regeneration nach der Behandlung mit Kymriah wird die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Männern und Frauen

Vor Behandlungsbeginn mit Kymriah muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Patienten, die eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhalten, finden Sie in den Fachinformationen der verwendeten lymphozytendepletierenden Chemotherapeutika.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Verhütung nach der Behandlung mit Kymriah abzugeben.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kymriah bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Kymriah durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Kymriah das Potenzial besitzt über die Plazenta auf den Fötus übertragen zu werden und beim Fötus Toxizitäten, einschließlich B-Lymphozytenmangel, ver-

ursachen kann. Die Anwendung von Kymriah während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangere sollten über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Kymriah sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Kymriah-Zellen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das mögliche Risiko für den gestillten Säugling aufgeklärt werden.

Nach der Anwendung von Kymriah sollte das Stillen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Kymriah auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Kymriah auf die männliche oder weibliche Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

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

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

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, einschließlich verändertem mentalen Zustand oder Krampfanfällen, besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der Infusion das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

B-Zell-ALL

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (77 %), Infektionen (65 %), Hypogammaglobulinämie (47 %), Fieber (40 %) und verminderter Appetit (39 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 88 % der Patienten berichtet. Die häufigste nicht hämatologische Nebenwirkung vom Grad 3 und 4 war Zytokin-Freisetzungssyndrom (47 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte weiße Blutzellen (99 %), verringerte Neutrophile (95 %), verringerte Lymphozyten (95 %), verringerte Thrombozyten (77 %) und verringertes Hämoglobin (53 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (83 % der Patienten) als nach der 8. Woche nach Infusion (46 % der Patienten).

DLBCL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 111 Patienten auf, denen im Rahmen einer globalen multizentrischen internationalen Studie Kymriah infundiert wurde, und zwar in der noch andauernden klinischen Zulassungsstudie CCTL019C2201.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (58%), Infektionen (54%), Fieber (35%), Diarrhö (32%), Übelkeit (29%), Hypotonie (26%) und Müdigkeit (26%).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 89% der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren Infektionen (32%) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (22%).

Die häufigsten (> 25%) hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte Lymphozytenzahl (95%), verringerte Neutrophilenzahl (81%), verringerte Anzahl weißer Blutzellen (77%), verringertes Hämoglobin (59%) und verringerte Thrombozytenzahl (55%).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (85%) als nach der 8. Woche nach Infusion (49%).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 75 und 111 Patienten in den laufenden multizentrischen Zulassungsstudien (CCTL019B2202 und CCTL019C2201) identifiziert. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt werden, basierend auf folgender Konvention: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In den noch laufenden klinischen Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (N = 75) wurde bei 77% der Patienten (47% vom Grad 3 oder 4) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet. Innerhalb von 30 Tagen nach der Infusion von Kymriah gab es zwei Todesfälle: Ein Patient verstarb mit Zytokin-Freisetzungssyndrom und progredienter Leukämie und der zweite Patient wies ein abklingendes Zytokin-Freisetzungssyndrom mit abdominellem Kompartmentsyndrom, Koagulopathie und Nierenversagen auf, als es zum Tod durch eine intrakranielle Blutung kam.

In der noch andauernden klinischen Studie mit DLBCL-Patienten (N = 111) wurde bei

Tabelle 2 In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen

Nebenwirkung (MedDRA-Systemorganklasse)	Studien B2202 (N = 75) + C2201 (N = 111)	
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^{a)}	Infektionen – nicht näher spezifizierete Pathogene Virale Infektionen Bakterielle Infektionen Pilzinfektionen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie Leukopenie Lymphopenie Anämie Thrombozytopenie	Disseminierte intravasale Gerinnung Koagulopathie Hämophagozytische Lymphohistiozytose Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie ^{b)}	Graft-versus-Host-Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit Hypokaliämie Hypophosphatämie Hypokalzämie Hypomagnesiämie Hypoalbuminämie Hyperurikämie Hyperglykämie	Hypervolämie Hypermagnesiämie Hyponatriämie Hyperphosphatämie Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Delirium ^{c)} Angst Schlafstörungen ^{d)}	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^{e)} Enzephalopathie ^{f)} Schwindel	Tremor Periphere Neuropathie ^{g)} Sprachstörungen ^{h)} Krampfanfälle ⁱ⁾ Zerebrale Blutungen** Neuralgie Ischämischer Hirninfarkt
Herzkrankungen	Tachykardie ^{j)}	Herzversagen ^{k)} Arrhythmie ^{l)} Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Hypotonie Hypertonie	Kapillarlecksyndrom Hitzeallergien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ^{m)} Hypoxie Dyspnoe ⁿ⁾ Lungenödem Pleuralerguss Tachypnoe	Epistaxis Lungeninfiltration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Verstopfung Abdominalschmerzen ^{o)}	Trockener Mund Mundblutungen Stomatitis Blähungen Aszites Abdominales Kompartmentsyndrom
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ^{p)}	Pruritus Erythem Nachtschweiß Petechien Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen Myalgie Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenschädigung ^{q)}	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Müdigkeit Ödem ^{r)} Schmerzen ^{s)} Schüttelfrost	Asthenie Grippeähnliche Symptome Multiorganversagen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Nebenwirkung (MedDRA-Systemorganklasse)	Studien B2202 (N = 75) + C2201 (N = 111)	
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Untersuchungen	Verringertes Hämoglobin* Verringerte Lymphozytenzahl* Verringerte Anzahl weißer Blutzellen* Verringerte Neutrophilenzahl* Verringerte Thrombozytenzahl* Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erhöhte Alanin-Aminotransferase Erhöhtes Bilirubin im Blut Erhöhter INR-Wert (<i>international normalised ratio</i>) Gewichtsverlust	Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit Verringertes Fibrinogen im Blut Erhöhtes Serum-Ferritin Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut Erhöhtes Fibrin-D-Dimer Verlängerte Prothrombinzeit
<p>a) Die aufgeführten Infektionen und parasitären Erkrankungen spiegeln übergeordnete Begriffe wieder.</p> <p>b) Hypogammaglobulinämie beinhaltet verringerte Immunglobuline, verringertes Immunglobulin A im Blut, verringertes Immunglobulin G im Blut, verringertes Immunglobulin M im Blut, häufig variable Immundefizienz und Hypogammaglobulinämie.</p> <p>c) Delirium beinhaltet Agitiertheit, Delirium, Halluzination, optische Halluzination, Reizbarkeit und Unruhe.</p> <p>d) Schlafstörungen beinhalten Schlafstörungen, Schlaflosigkeit und Alpträume.</p> <p>e) Kopfschmerzen beinhalten Kopfschmerzen und Migräne.</p> <p>f) Enzephalopathie beinhaltet getrübtter Bewusstseinszustand, Veränderungen des mentalen Zustands, Automatismus, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie, reversibles posteriores Enzephalopathiesyndrom, Somnolenz, Lethargie, Gedächtnisstörungen, metabolische Enzephalopathie und abnormes Denken.</p> <p>g) Periphere Neuropathie beinhaltet Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Hyperästhesie und Hypoästhesie.</p> <p>h) Sprachstörungen beinhalten Sprachstörungen, Dysarthrie und Aphasie.</p> <p>i) Krampfanfälle beinhalten Krampfanfälle, generalisierte tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus.</p> <p>j) Tachykardie beinhaltet Sinustachykardie und Tachykardie.</p> <p>k) Herzversagen beinhaltet Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, kongestive Herzinsuffizienz und rechtsventrikuläre Dysfunktion.</p> <p>l) Arrhythmie beinhaltet Vorhofflimmern und supraventrikuläre Tachykardie.</p> <p>m) Husten beinhaltet Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.</p> <p>n) Dyspnoe beinhaltet Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Atemstörung und Atemstillstand.</p> <p>o) Abdominalschmerzen beinhalten Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch und abdominale Beschwerden.</p> <p>p) Ausschlag beinhaltet Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag.</p> <p>q) Akute Nierenschädigung beinhaltet akute Nierenschädigung, Anurie, Azotämie, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Nierenversagen, renale tubuläre Dysfunktion und Nierentubulusnekrose.</p> <p>r) Ödem beinhaltet peripheres Ödem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem und Gesichtsoedem.</p> <p>s) Schmerzen beinhalten Schmerzen und Schmerzen in den Extremitäten.</p> <p>* Häufigkeitsangabe basiert auf Laborwerten. Für jeden Patienten wurde dabei nur der schlechteste Wert nach der Behandlung gewertet.</p> <p>** Mit Berichten über Folgen eines sekundären zerebralen Ödems.</p>		

58 % der Patienten (22 % vom Grad 3 oder 4) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde entsprechend der Penn-Skala wie folgt gewichtet: Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. eine unterstützenden Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.

Informationen zur klinischen Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1 auf Seite 3.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Bei 36 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und 15 % der DLBCL-Patienten wurde eine schwere febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) beobachtet. Informationen zur Behandlung der febrilen Neutropenie vor und nach der Infusion von Kymriah sind in Abschnitt 4.4 zu finden.

Nach der Infusion von Kymriah traten bei Patienten mit B-Zell-ALL bei 44 % schwere

Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 65 % (nicht näher spezifiziert 49 %, viral 32 %, bakteriell 24 % und mykotisch 15 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah kam es bei 43 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei DLBCL-Patienten traten bei 32 % schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 54 % (nicht näher spezifiziert 44 %, bakteriell 10 %, mykotisch 10 % und viral 8 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen kam es bei 34 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Länger anhaltende Zytopenien

Zytopenien treten unter der Therapie mit Kymriah sehr häufig auf.

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL wurden basierend auf Laborbefunden Zytopenien vom Grad 3 und 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Leukopenie (55 %), Neutropenie (53 %), Lymphopenie (43 %), Thrombozytopenie (41 %) und Anämie (12 %).

Bei erwachsenen DLBCL-Patienten wurden basierend auf Laborbefunden Zytopenien vom Grad 3 und 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Thrombozytopenie (41 %), Lymphopenie (28 %), Neutropenie (24 %), Leukopenie (21 %) und Anämie (14 %).

Neurologische Nebenwirkungen

Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion auf und waren von vorübergehender Natur.

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 40 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 13 %). Bei DLBCL-Patienten kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 21 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 12 %).

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie wurde bei 47 % der Patienten mit r/r ALL und bei 14 % der Patienten mit r/r DLBCL, die mit Kymriah behandelt wurden, gemeldet.

Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, sollten die Immunglobulinspiegel gemessen werden.

Immunogenität

In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Tisagenlecleucel bestimmt, indem das Serum vor und nach der Anwendung auf Antikörper hin untersucht wurde, die gegen den murinen CAR19 gerichtet (anti-mCAR19) sind. Die Mehrheit der Patienten zeigte vor der Anwendung ein positives Ergebnis hinsichtlich anti-mCAR19-Antikörper und zwar sowohl bei

pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202 und B2205J; 84,6 %) als auch bei erwachsenen DLBCL-Patienten (C2201; 91,4 %).

Durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper wurden bei 34,6 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL- und bei 5 % der erwachsenen DLBCL-Patienten nachgewiesen. Vorbestehende und durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper hatten weder eine Auswirkung auf das klinische Ansprechen noch einen Einfluss auf die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein vorbestehender und durch die Behandlung induzierter anti-mCAR19-Antikörper die Sicherheit oder Wirksamkeit von Kymriah beeinflusst.

Eine T-Zell-Immunantwort wurde bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nicht beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Tisagenlecleucel ist eine mit autologen Immunzellen durchgeführte Krebstherapie, bei der eine Umprogrammierung der T-Zellen des Patienten mit Hilfe eines Transgens erfolgt, das einen chimären Antigenrezeptor (*chimeric antigen receptor*, CAR) kodiert, um CD19-exprimierende Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Der CAR besteht aus einem murinen Einzelketten-Antikörperfragment, welches CD19 erkennt und mit den intrazellulären Signaldomänen 4-1BB (CD137) und CD3-zeta verbunden ist. Die Komponente CD3-zeta ist wichtig für die Einleitung der T-Zell-Aktivierung und die antitumorale Aktivität, während 4-1BB die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel verbessert. Nach der Bindung an CD19-exprimierende Zellen übermittelt der CAR ein Signal, welches die T-Zell-Expansion und die Persistenz von Tisagenlecleucel fördert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei der Behandlung von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-ALL wurde in einer Zulassungsstudie (B2202) und zwei unterstützenden (B2205J und B2101J) offenen, einarmigen Studien (insgesamt 160 Patienten bis zu einem Alter von 25 Jahren) untersucht. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert.

Die Zulassungsstudie (B2202) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie. Von den 92 eingeschlossenen Patienten erhielten 75 eine Infusion mit Kymriah. Für 7 Patienten (8 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 7; 8 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 3; 3 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie.

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 3 dargestellt. Von den 75 Patienten, die eine Infusion mit Kymriah erhielten, erhielten insgesamt 72 nach der Aufnahme in die Studie und vor der Infusion der Einzeldosis Kymriah auch eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (siehe Abschnitt 4.2 zu den Bedingungen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion).

Die Wirksamkeit wurde bestimmt anhand des primären Endpunktes, welcher definiert war als Gesamtremissionsrate (*overall remission rate*, ORR) in den 3 Monaten nach der Infusion und welche durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) beurteilt wurde, sowie anhand der Dauer der Remission (*duration of remission*, DOR) und des Anteils der Patienten, die eine komplette Remission (*complete remission*, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (*Complete Remission with incomplete blood count recovery*, CRi) bei minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) < 0,01 % (MRD-negativ) (durch Durchflusszytometrie ermittelt) erreichten. Die ORR beinhaltete CR und CRi. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus dieser Studie sind in Tabelle 4 auf Seite 8 dargestellt. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent. 7 Patienten, bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer CR/CRi kam, erhielten eine Transplantation, während sie in Remission waren. Kymriah wurde in einem für die Behandlung mit Kymriah qualifizierten Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen angewendet.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) wurde mit Hilfe von PedsQL™- und EQ-5D-Fragebögen beurteilt, die von Patienten ab 8 Jahren (n = 58) beantwortet wurden. Bei den Patienten, die angesprochen haben (Responder, n = 48) betrug die mittlere (SD) Änderung des PedsQL-Gesamtscores im Vergleich zu Studienbeginn 13,5 (13,5) in Monat 3, 16,9 (17,6) in Monat 6 und 27,2 (21,7) in Monat 12. Die mittlere (SD) Ände-

Tabelle 3 Studie B2202: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

	Eingeschlossene Patienten N = 92 n (%)	Infundierte Patienten N = 75 n (%)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	12,0 (5,43)	12,0 (5,28)
Median (Minimum – Maximum)	11,0 (3–27)	11,0 (3–23)
Altersgruppe (Jahre) – n (%)		
< 10 Jahre	39 (42,4)	31 (41,3)
≥ 10 Jahre und < 18 Jahre	37 (40,2)	31 (41,3)
≥ 18 Jahre	16 (17,4)	13 (17,3)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	52 (56,5)	43 (57,3)
Weiblich	40 (43,5)	32 (42,7)
Erkrankungsstatus (%)		
Primär refraktär ¹	8 (8,7)	6 (8,0)
Rezidierte Erkrankung ²	84 (91,3)	69 (92,0)
Vorangegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
0	37 (40,2)	29 (38,7)
1	48 (52,2)	40 (53,3)
2	7 (7,6)	6 (8,0)

¹ Primär refraktär: Patient hatte nie eine morphologische komplette Remission (CR) vor der Studie;

² Rezidierte Erkrankung: Patient hatte mindestens ein Rezidiv vor der Studie

rung des EQ-5D VAS-Scores im Vergleich zu Studienbeginn betrug 16,5 (17,5) in Monat 3, 15,9 (20,1) in Monat 6 und 24,7 (18,6) in Monat 12. Dies deutet auf eine insgesamt klinisch bedeutsame Verbesserung der HRQoL nach der Infusion von Kymriah hin.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen verschiedenen Altersgruppen beobachtet.

Leukämiepatienten mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

Von den 4 Patienten mit Leukämie mit Befall des ZNS (d. h. ZNS-3), die in die Studie B2101J eingeschlossen wurden, entwickelten 3 ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad 2 bis 4) und vorübergehende neurologische Anomalien (Grad 1 bis 3), welche innerhalb von 1 bis 3 Monaten nach der Infusion zurückgingen. Ein Patient verstarb wegen Fortschreitens der Erkrankung und die anderen 3 Patienten hatten ein CR oder ein CRi und sind 1,5 bis 2 Jahre nach der Infusion noch am Leben.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Kymriah von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die ≥ 2 Chemotherapielinien, einschließlich Rituximab und Anthrazyklin, erhalten haben oder nach einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (autologous haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) rezidiviert sind, wurde in einer offenen, einarmigen Zulassungsstudie untersucht. Patienten mit T-Zell-reichem/Histiozyten-reichem, großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBC), primär kutanem großzelligem B-Zell-Lymphom, primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL), EBV-positivem DLBCL bei älteren Patienten, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom wurden nicht in die Studie C2201 eingeschlossen.

Die Zulassungsstudie (C2201) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL. Von den 165 eingeschlossenen Patienten erhielten 111 eine Infusion mit Kymriah (4 Infusionen standen zum Zeitpunkt der Analyse noch aus). Für 12 Patienten (7 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Circa 30 % der Patienten schieden vor der Verabreichung von Kymriah aus der Studie aus. Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 16; 10 %), Entscheidung des Arztes/Fortschreiten der Grunderkrankung (n = 16; 10 %), Entscheidung des Patienten (n = 3; 2 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 2; 1 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie.

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 5 auf Seite 9 dargestellt. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert. Die Mehrheit der Patienten (101/111, 91 %) erhielt bis zur Gabe von Kymriah eine Überbrü-

Tabelle 4 Studie B2202: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierter/refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

Primärer Endpunkt	Eingeschlossene Patienten N = 92	Infundierte Patienten N = 75
Gesamtremissionsrate (ORR)^{1,2}, n (%) 95 %-KI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p < 0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p < 0,0001
CR ³ , n (%)	45 (48,9)	45 (60,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (17,4)	16 (21,3)
Wichtigster sekundärer Endpunkt	N = 92	N = 75
CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark ^{5,6} , n (%) 95 %-KI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p < 0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p < 0,0001
Dauer der Remission (DOR)⁷	N = 61	N = 61
% Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten ereignisfrei zu sein	79,5	79,5
Median (Monate) (95 %-KI)	Nicht erreicht (8,6; n.b. ⁹)	Nicht erreicht (8,6; n.b.)
Weiterer sekundärer Endpunkt	N = 92	N = 75
Gesamtüberleben (overall survival, OS) ⁸		
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten	77,4	90,3
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	70,3	76,4
Median (Monate) (95 %-KI)	19,4 (14,8; n.b.)	19,1 (15,2; n.b.)

¹ Remissionsstatus muss mindestens 28 Tage erhalten bleiben, ohne klinischen Hinweis auf ein Rezidiv.
² Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: ORR ≤ 20 % vs. Ha: ORR > 20 %
³ CR (komplette Remission) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000/µl und absolute Neutrophilenzahl [absolute neutrophil counts, ANC] > 1.000/µl) ohne Bluttransfusion.
⁴ CRi (komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und keine vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes mit oder ohne Bluttransfusion.
⁵ MRD (minimale Resterkrankung)-negativ war definiert als MRD < 0,01 % (durch Durchflusszytometrie ermittelt).
⁶ Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: Rate der MRD-negativen Remission ≤ 15 % vs. Ha: > 15 %.
⁷ DOR war definiert als der Zeitraum vom Einsetzen der CR oder CRi bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung, je nachdem, was zuerst eintrat (N = 61).
⁸ OS war definiert als die Zeit zwischen der Infusion von Kymriah bis zum Tod jeglicher Ursache für infundierte Patienten und als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten.
⁹ Nicht bestimmbar

ckungstherapie zur Krankheitsstabilisierung. Art und Dauer der Überbrückungstherapie lag im Ermessen des Arztes. 103/111 Patienten (93 %) erhielten vor der Infusion von Kymriah eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Kymriah wurde als Einzeldosis (0,6 bis 6,0 × 10⁸ CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen) über eine intravenöse Infusion in einem qualifizierten Kymriah-Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen gegeben.

Die Wirksamkeit von Kymriah wurde über den primären Endpunkt beste Gesamtansprechrate (best overall response rate, ORR) und sekundäre Endpunkte bestimmt. Die beste Gesamtansprechrate umfasst sowohl das von einem unabhängigen Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) bestimmte komplette Ansprechen (complete response, CR), als

auch das Teilansprechen (partial response, PR). Zu den sekundären Endpunkten gehörte auch die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) (Tabelle 6 auf Seite 10). Die ORR war über die Subgruppen hinweg konsistent.

Besondere Patientengruppen

Es gibt nicht genügend Daten, um festzustellen, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen verschiedenen Altersgruppen gibt, wobei der klinische Nutzen und die Erfahrungen zur Sicherheit bei älteren DLBCL-Patienten über 65 Jahren (23 % der Studienpopulation) vergleichbar mit denen in der Gesamtpopulation waren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kymriah eine Zurückstellung von der

Tabelle 5 Studie C2201: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

	Eingeschlossene Patienten N = 165 n (%)	Infundierte Patienten N = 111 n (%)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	56 (12,9)	54 (13,0)
Median (Minimum – Maximum)	59 (22 – 76)	56 (22 – 76)
Altersgruppe (Jahre) – n (%)		
< 65 Jahre	118 (71,5)	86 (77,5)
≥ 65 Jahre	47 (28,5)	25 (22,5)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	103 (62,4)	68 (61,3)
Weiblich	62 (37,6)	43 (38,7)
Vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT) – n (%)		
Nein	93 (56,4)	57 (51,4)
Ja	72 (43,6)	54 (48,6)
Erkrankungsstadium III/IV bei Einschluss in die Studie – n (%)		
Nein	36 (21,8)	27 (24,3)
Ja	129 (78,2)	84 (75,7)
Anzahl vorangegangener Linien antineoplastischer Therapien – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,5)
2	72 (43,6)	49 (44,1)
3	51 (30,9)	34 (30,6)
≥ 4	36 (21,8)	23 (20,7)
Erkrankungsstatus (%)		
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie	96 (58,2)	61 (55,0)
Rezidiv nach der letzten Therapielinie	69 (41,8)	50 (45,0)

Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt, wenn folgende Bedingungen zutreffen: a) Behandlung von lymphoblastischem B-Zell-Lymphom und b) Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nachdem pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit r/r B-Zell-ALL und r/r DLBCL-Patienten eine Infusion mit Kymriah erhalten hatten, war üblicherweise eine initiale, rasche Expansion von Kymriah zu beobachten, gefolgt von einer langsameren bi-exponentiellen Abnahme.

Zelluläre Kinetik bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit B-Zell-ALL ist nachfolgend in Tabelle 7 auf Seite 10 aufgeführt. Mittels qPCR wurde bestimmt, dass die maximale Expansion (C_{max}) bei CR/CRi-Patienten (n = 79) etwa 2-mal größer war als bei Patienten, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben (Nicht-Responder, NR) (n = 10).

Zelluläre Kinetik bei erwachsenen DLBCL-Patienten

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei DLBCL-Patienten ist nachfolgend in Tabelle 8 auf Seite 11 aufgeführt.

Verteilung

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL war Tisagenlecleucel länger als 2 Jahre im Blut und Knochenmark nachweisbar (Studie B2101J). An Tag 28 befanden sich im Vergleich zum Blut 47,2 % Tisagenlecleucel im Knochenmark, während der Anteil im Knochenmark in den Monaten 3 und 6 bei 68,3 % bzw. 69 % lag (Studien B2202 und B2205J). Tisagenlecleucel geht bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (Studie B2101J) auch in die Zerebrospinalflüssigkeit über und verbleibt dort bis zu 1 Jahr.

Bei erwachsenen DLBCL-Patienten (Studie C2201) wurde Tisagenlecleucel bis zu 2 Jahre lang im peripheren Blut und bei Patienten mit vollständigem Ansprechen bis zu 9 Monate im Knochenmark nachgewiesen. An Tag 28 befanden sich sowohl bei Respondern als auch bei Nicht-Respondern etwa 70 % im Knochenmark (im Vergleich zur Menge im Blut), während es nach 3 Monaten 50 % waren.

Elimination

Das Eliminationsprofil von Kymriah umfasst eine bi-exponentielle Abnahme im peripheren Blut und Knochenmark.

Linearität/Nicht-Linearität

Es gibt keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen AUC_{0–28d} oder C_{max} und der Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Streudiagramme, in denen die Parameter der zellulären Kinetik gegen das Alter (22 bis 76 Jahre) aufgetragen wurden, zeigten keinen relevanten Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik (AUC_{0–28d} und C_{max}) und dem Alter.

Geschlecht

Das Geschlecht hat keine signifikante Auswirkung auf die Expansion von Tisagenlecleucel in Patienten mit B-Zell-ALL und DLBCL. In Studie B2202 erhielten 43 % weibliche und 57 % männliche Patienten und in Studie C2201 39 % weibliche und 61 % männliche Patienten Kymriah.

Ethnische Herkunft

Es liegt nur eine begrenzte Evidenzbasis zum Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Expansion von Kymriah bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit ALL und DLBCL-Patienten vor. In den Studien B2202 und B2205J waren 79,8 % der Patienten Kaukasier, 7,7 % Asiaten und 12,5 % anderer ethnischer Herkunft. In der Studie C2201 waren 88 % der Patienten Kaukasier, 5 % Asiaten, 4 % Schwarze oder Afroamerikaner und bei 3 Patienten (3 %) war die ethnische Herkunft nicht bekannt.

Körpergewicht

Die Streudiagramme, in denen die qPCR-Daten der Parameter der zellulären Kinetik gegen das Gewicht der Patienten aufgetragen wurde, zeigten bei den DLBCL-Patienten über die untersuchten Gewichtsbereiche hinweg (38,4 bis 186,7 kg) keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik und dem Gewicht.

Vorangegangene Transplantation

Vorangegangene Transplantationen hatten keinen Einfluss auf die Expansion/Persistenz von Kymriah bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL oder DLBCL-Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinische Bewertung von Kymriah berücksichtigte Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines potenziell unkontrollierten Zellwachstums transduzierter T-Zellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* sowie der dosisabhängigen Toxizität, Bioverteilung und Persistenz. In diesen Studien wurden keine dieser Risiken beobachtet.

Kanzerogenität und Mutagenität

Genotoxizitätsassays und Studien zur Kanzerogenität an Nagetieren sind nicht geeignet, um das Risiko einer Insertionsmutagenese bei genetisch veränderten Zelltherapieprodukten beurteilen zu können. Alternative geeignete Tiermodelle sind nicht verfügbar.

Tabelle 6 Studie C2201: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

	Eingeschlossene Patienten	Infundierte Patienten
Primärer Endpunkt	N = 165	EAS⁵ N = 93⁶
Gesamtansprechrate (ORR) (CR+PR)¹, n (%) 95 %-KI	56 (33,9) (26,8; 41,7)	48 (51,6) (41,0; 62,1)
CR, n (%)	40 (24,2)	37 (39,8)
PR, n (%)	16 (9,7)	11 (11,8)
Ansprechen in Monat 3	N = 165	N = 93
ORR (%)	39 (23,6)	35 (37,6)
CR (%)	33 (20,0)	30 (32,3)
Ansprechen in Monat 6	N = 165	N = 92
ORR (%)	34 (20,6)	30 (32,6)
CR (%)	30 (18,2)	27 (29,3)
Ansprechdauer (DOR)²	N = 56	N = 48
Median (Monate) (95 %-KI)	Nicht erreicht (10,0; n.b. ⁴)	Nicht erreicht (10,0; n.b. ⁴)
% Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten rezidivfrei zu sein	66,7	68,2
% Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten rezidivfrei zu sein	63,7	65,1
Weitere sekundäre Endpunkte	N = 165	FAS⁷ N = 111
Gesamtüberleben (OS)³		
% Überlebenschance nach 6 Monaten	56,2	62,1
% Überlebenschance nach 12 Monaten	40,2	49,0
Median (Monate) (95 %-KI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,7 (6,6; n.b.)

¹ ORR ist der Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR) eine CR oder PR auf der Grundlage der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014) erreichten. Patienten, die nicht infundiert wurden, wurde ein BOR = unbekannt (d. h. Nicht-Responder) zugeordnet.

² DOR war definiert als der Zeitraum vom Erreichen des CR oder PR, je nachdem, was zuerst eintrat, bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund des DLBCL.

³ OS war definiert als der Zeitraum zwischen der Infusion von Kymriah und dem Tod jeglicher Ursache für FAS (*full analysis set*) (N = 111) und als der Zeitraum zwischen dem Einschluss in die Studie und dem Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten (N = 165).

⁴ Nicht bestimmbar.

⁵ Die Population für die Wirksamkeitsanalyse (*efficacy analysis set*, EAS) beinhaltet Patienten, denen Kymriah mindestens 3 Monate vor dem Bewertungsstichtag infundiert wurde.

⁶ Der primäre Endpunkt wurde für alle Patienten analysiert, für die Kymriah an der Novartis-Einrichtung in den USA hergestellt wurde.

⁷ Die Gesamtpopulation für die Analyse (FAS) beinhaltet alle Patienten, denen Kymriah infundiert wurde.

Tabelle 7 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL (Studien B2202 und B2205J)

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR/CRi) N = 80	Nicht-Responder (NR) N = 11
C _{max} (Kopien/μg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	32.700 (163,4), 79	19.500 (123,7), 10
T _{max} [†] (Tag)	Median [min; max], n	9,83 [0,0111; 27,8], 79	20,0 [0,0278; 62,7], 10
AUC _{0-28d} (Kopien/μg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	300.000 (193,4), 78	210.000 (111,7), 8
T _{1/2} (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	21,7 (196,8), 65	2,70 (154,4), 3
T _{last}	Median [min; max], n	170 [17,8; 617], 80	28,8 [13,9; 376], 11

[†] Bei insgesamt 5 Patienten trat T_{max} früh auf (< 1 Tag), die nächste niedrigste T_{max} tritt nach 5,7 Tagen auf. Eine frühe T_{max} entspricht möglicherweise nicht der tatsächlichen maximalen Expansion, sondern ist wohl auf die Menge des im Probenkatheter vorhandenen Transgens zurückzuführen.

In-vitro-Expansionsstudien mit CAR-positiven T-Zellen (Kymriah) von gesunden Spendern und Patienten zeigten keine Hinweise auf eine Transformation und/oder Immortalisierung von T-Zellen. *In-vivo*-Studien an immunsupprimierten Mäusen ergaben keine Anzeichen eines anomalen Zellwachstums oder Anzeichen einer klonalen Zellexpansion innerhalb von 7 Monaten, was dem Zeitraum entspricht, der bei Modellen mit immunsupprimierten Mäusen den längsten aussagekräftigen Beobachtungszeitraum darstellt. Eine Genomanalyse der Insertionsstelle des lentiviralen Vektors wurde bei Kymriah-Produkten von 14 verschiedenen Spendern (12 Patienten und 2 gesunde Probanden) durchgeführt. Es wurden keine Hinweise gefunden, die auf eine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene oder ein bevorzugtes Wachstum von Zellen mit entsprechenden Insertionsstellen aufweisen.

Reproduktionstoxizität

Präklinische Sicherheitsstudien zur Reproduktion wurden mangels adäquater Tiermodelle nicht durchgeführt.

Studien an Jungtieren

Es wurden keine Studien zur Toxizität an Jungtieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Glucose
- Natriumchlorid
- Humanalbumin-Lösung
- Dextran 40 zur Injektion
- Dimethylsulfoxid
- Natriumgluconat
- Natriumacetat
- Kaliumchlorid
- Magnesiumchlorid
- Natrium-N-Acetyltrypthophanat
- Natriumcaprylat
- Aluminium
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

9 Monate

Das Arzneimittel sollte nach dem Auftauen sofort angewendet werden. Nach dem Auftauen sollte das Arzneimittel bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei ≤ -120 °C aufbewahren und transportieren, z. B. in einem Gefäß zur Tieftemperaturlagerung (Dewar) in der Dampfphase von Flüssigstickstoff.

In der Original-Schutzhülle (Tyvek), die die Schutzkassette mit dem Infusionsbeutel enthält, aufbewahren.

Tabelle 8 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei r/r DLBCL-Patienten nach klinischem Ansprechen in Monat 3

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR und PR) N = 35	Nicht-Responder (SD/PD/Nicht bekannt) N = 58
C _{max} (Kopien/µg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	6.210 (226,1), 35	5.100 (372,6), 51
T _{max} (Tag)	Median [min; max], n	9,83 [5,78; 16,8], 35	8,86 [3,04; 27,7], 51
AUC _{0-28d} (Kopien/µg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	64.300 (156,1), 33	64.800 (301,1), 42
T _½ (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	91,3 (200,7), 22	15,4 (156,0), 34
T _{last}	Median [min; max], n	289 [18,0; 693], 35	57,0 [16,0; 374], 48

Bedingungen für die Aufbewahrung des Arzneimittels nach dem Auftauen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Ethylvinylacetat(EVA)-Infusionsbeutel mit einem Polyvinylchlorid(PVC)-Schlauch und einem Luer-Spike-Verbindungsstück, der mit einer Luer-Lock-Kappe verschlossen ist und entweder 10 bis 30 ml (50-ml-Beutel) oder 30 bis 50 ml (250-ml-Beutel) der Zell-dispersion enthält.

Jeder Infusionsbeutel wird in eine Aluminiumkassette gelegt, dann in einen Kunststoffbeutel mit einer saugfähigen Einlage eingelegt und in einer Schutzhülle (Tyvek) verschlossen.

Eine individuelle Behandlungsdosis besteht aus 1 bis 3 Infusionsbeutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Überprüfung und Auftauen des/der Infusions-beutel(s)

Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

Der Infusionsbeutel sollte während des Auftauens in einen zweiten, sterilen Beutel gelegt werden, um die Ports vor einer Kontamination zu schützen und um ein Auslaufen für den unwahrscheinlichen Fall eines undichten Infusionsbeutels zu verhindern. Kymriah sollte unter Verwendung eines Wasserbads oder einer trockenen Auftaumethode bei 37 °C aufgetaut werden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr zu sehen ist. Nach Beendigung des Auftauvorgangs sollte der Beutel sofort aus der Auftaueinrichtung entnommen und bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) bis zur Infusion aufbewahrt werden. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis erhalten wurde, sollte der nächste Beutel erst aufgetaut werden, nachdem der Inhalt des vorherigen Beutels infundiert wurde.

Kymriah darf nicht bearbeitet werden. Kymriah darf z. B. vor der Infusion nicht gewaschen (zentrifugiert und in einem neuen Medium suspendiert) werden.

Der/die Infusionsbeutel muss/müssen vor dem Auftauen auf Beschädigungen oder

Risse untersucht werden. Wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden, sondern muss gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsorgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen für den Transport und die Beseitigung des Arzneimittels

Innerhalb der Einrichtung sollte Kymriah in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Kymriah enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten. Alle Materialien, die mit Kymriah in Kontakt gekommen sind (Fest- und Flüssigabfall), sind als möglicherweise infektiöser Abfall gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu handhaben und zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1297/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

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

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/kymriah-rm heruntergeladen werden.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt