

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celler infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Kymriah (tisagenlecleucel) er et genetisk modificeret autologt cellebaseret produkt indeholdende T-celler, der er transduceret ex vivo ved hjælp af en lentiviral vektor, som udtrykker en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR) bestående af et murint anti-CD19 variabelt enkeltkædet fragment (scFv) forbundet via et humant CD8-hængsel og en transmembranregion til en intracellulær signalkæde af humant 4-1BB (CD137) co-stimulerende domæne og CD3-zeta signaleringsdomæne.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifikke infusionspose med Kymriah indeholder tisagenlecleucel i en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, der er genetisk modificeret for at angive en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). Lægemidlet er samlet i en eller flere infusionsposer indeholdende en celledispersion på $1,2 \times 10^6$ til 6×10^8 CAR-positive levedygtige T-celler i en opløsning med kryokonservationsmiddel.

Den cellulære sammensætning og det endelige celleantal varierer mellem de enkelte patientbatches. Foruden T-celler kan *natural killer* (NK) celler være til stede.

Hver infusionspose indeholder 10–30 ml eller 30–50 ml af celledispersion.

De kvantitative oplysninger om lægemidlet, herunder antallet af infusionsposer (se pkt. 6), der skal administreres, er angivet i den batchspecifikke dokumentation, der ledsager lægemidlet til behandling.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 2,43 mg natrium pr. ml og 24,3 til 121,5 mg natrium pr. dosis. Hver pose indeholder 11 mg dextran 40 og 82,5 dimethylsulfoxid (DMSO) pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion

En farveløs til svagt gul dispersion

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kymriah er indiceret til behandling af:

- Pædiatriske og unge voksne patienter op til og med 25 år med B-celle akut lymfoblastær leukæmi (ALL), der er refraktær, i post-transplantations relaps eller i andet eller senere relaps.
- Voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.
- Voksne patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Kymriah skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter. Behandlingen bør initieres under anvisning og opsyn af sundhedspersonale, som har erfaring med behandling af hæmatologiske maligniteter og er uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med lægemidlet.

I tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) skal mindst én dosis tocilizumab og nødstyr være tilgængelige pr. patient til brug inden infusion. Behandlingscenteret skal have adgang til yderligere doser tocilizumab inden for 8 timer. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt på grund af en mangel, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over lægemiddelmangel, skal passende foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige før infusion.

Fremstilling og frigivelse af Kymriah tager normalt omkring 3-4 uger.

Dosering

Kymriah er udelukkende beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion, som indeholder en dispersion til infusion af CAR-positive levedygtige T-celler i en eller flere infusionsposer.

Dosis hos pædiatriske og unge voksne patienter med B-celle ALL

Koncentrationen af CAR-positive levedygtige T-celler er afhængig af indikationen og patientens kropsvægt.

- Til patienter, der vejer 50 kg og derunder: Dosis er i området mellem $0,2$ til 5×10^6 CAR-positive levende T-celler pr. kg legemsvægt.
- Til patienter, der vejer over 50 kg: Dosis er i området mellem $0,1$ til $2,5 \times 10^8$ CAR-positive levende T-celler (ikke vægtbaseret).

Dosis hos voksne patienter med DLBCL og FL

- Dosis er i området mellem $0,6$ til 6×10^8 CAR-positive levende T-celler (ikke vægtbaseret).

Se den medfølgende batchspecifikke dokumentation for yderligere oplysninger vedrørende dosering.

Før behandling (lymfodepleterende kemoterapi)

Tilgængeligheden af Kymriah skal bekræftes før opstart af lymfodepleterende behandlingsregime. For B-celle ALL og DLBCL indikationerne, anbefales det at infundere Kymriah 2 til 14 dage efter gennemførelse af den lymfodepleterende kemoterapi. For FL, anbefales det at infundere Kymriah 2 til 6 dage efter gennemførelse af den lymfodepleterende kemoterapi.

Lymfodepleterende kemoterapi kan udelades, hvis en patient oplever signifikant cytopeni, fx. at antallet af hvide blodlegemer (WBC) hos patienten er $\leq 1\ 000$ celler/ μl inden for 1 uge før infusion.

Hvis der er en forsinkelse på mere end 4 uger mellem gennemførelse af lymfodepleterende kemoterapi og infusionen, og WBC er $>1\ 000$ celler/ μl , bør patienten genbehandles med lymfodepleterende kemoterapi, før patienten får Kymriah.

B-celle ALL

Det anbefalede lymfodepleterende kemoterapi-regime er:

- Fludarabin ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenøst daglig i 4 dage) og cyclophosphamid ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenøst daglig i 2 dage startende med den første dosis af fludarabin).

Hvis patienten oplevede en forudgående hæmragisk cystitis af grad 4 med cyclophosphamid eller udviste en kemorefraktær tilstand i forbindelse med et cyclophosphamid-indeholdende regime administreret kort tid før lymfodepleterende kemoterapi, bør følgende anvendes:

- Cytarabin ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenøst daglig i 2 dage) og etoposid ($150\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenøst daglig i 3 dage startende med den første dosis af cytarabin).

DLBCL and FL

Det anbefalede lymfodepleterende kemoterapi-regime er:

- Fludarabin ($25\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenøst daglig i 3 dage) og cyclophosphamid ($250\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenøst daglig i 3 dage startende med den første dosis af fludarabin).

Hvis patienten oplevede en forudgående hæmragisk cystitis af grad 4 med cyclophosphamid eller udviste en kemorefraktær tilstand i forbindelse med et cyclophosphamid-indeholdende regime administreret kort tid før lymfodepleterende kemoterapi, bør følgende anvendes:

- Bendamustin ($90\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenøst daglig i 2 dage).

Præmedicinering

For at minimere potentielle akutte infusionsreaktioner, anbefales det, at patienterne præmedicineres med paracetamol og diphenhydramin, eller en anden H1-antihistamin, inden for ca. 30 til 60 minutter før infusion af Kymriah. Kortikosteroider bør ikke bruges på noget tidspunkt undtagen i tilfælde af livstruende nødstilfælde (se pkt. 4.4).

Klinisk vurdering inden infusion

Kymriah behandling skal tilbageholdes hos visse risikopatienter (se pkt. 4.4).

Overvågning efter infusion

- Patienter bør monitoreres dagligt for tegn og symptomer på potentiel cytokinfrigivelsessyndrom, neurologiske hændelser og andre toksiciteter i de første 10 dage efter infusion. Læger bør overveje indlæggelse i de første 10 dage efter infusion eller ved de første tegn/symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom og/eller neurologiske hændelser.
- Efter de første 10 dage efter infusionen, bør patienten monitoreres efter lægens skøn.
- Patienter bør instrueres i at være i nærheden (inden for 2 timers transporttid) af et kvalificeret behandlingscenter i mindst 4 uger efter infusion.

Særlige populationer

Ældre

B-celle ALL

Kymriahs sikkerhed og virkning hos denne population er ikke klarlagt.

DLBCL og FL

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter over 65 år.

Patienter, der er serumpositive for hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) eller humant immundefektvirus (hiv)

Der er ingen erfaring med fremstilling af Kymriah til patienter, som har en positiv test for hiv-, aktiv HBV- eller aktiv HCV-infektion. Leukaferesemateriale fra disse patienter vil ikke blive accepteret til fremstilling af Kymriah. Inden indsamling af celler til fremstilling, skal der foretages screening for HBV, HCV og hiv i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer.

Pædiatrisk population

B-celle ALL

Der er begrænset erfaring med Kymriah hos pædiatriske patienter under 3 år. De foreliggende data i denne aldersgruppe er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

DLBCL

Kymriahs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

FL

Kymriahs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kymriah er udelukkende til intravenøs brug.

Klargøring til infusion

Kymriah er kun beregnet til autolog anvendelse. Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den unikke patientinformation på Kymriah-infusionsposerne og den ledsagende dokumentation. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på den batchspecifikke dokumentation (se pkt. 4.4).

Tidspunktet for optøning af Kymriah og for infusion skal koordineres (pkt. 6.6).

Administration

Kymriah bør administreres som en intravenøs infusion gennem latexfrie intravenøse slanger uden leukocytfiler ved en fri strømningshastighed på cirka 10 til 20 ml pr. minut, ved hjælp af tyngdekraftstrømmen.

Hvis volumen af Kymriah, der skal administreres, er ≤ 20 ml, kan intravenøs bolus anvendes som alternativ indgivelsesmetode.

For detaljerede instruktioner om klarlægning, administration, foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Kymriah, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer for den lymfodepleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene for sporbarhed vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal gælde. For at sikre sporbarheden skal lægemidlets navn, batchnummeret og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter lægemidlets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Kymriah er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Kymriah må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og den batchspecifikke dokumentation ikke stemmer overens med patientens identitet.

Årsager til forsinkelse af behandlingen

På grund af de risici, som er forbundet med behandling med tisagenlecleucel, skal infusionen tilbageholdes, hvis patienten har nogle af de følgende tilstande:

- Uafklarede alvorlige bivirkninger (særligt pulmonære reaktioner, kardielle reaktioner eller hypotension) fra foregående kemoterapi.
- Aktiv, ukontrolleret infektion.
- Aktiv *graft-versus-host* sygdom (GVHD).
- Signifikant klinisk forværring af leukæmi-byrden eller hurtig progression af lymfom efter lymfodepleterende kemoterapi.

Overførsel af et smitstof

Selvom Kymriah testes for sterilitet og mykoplasma, er der risiko for overførsel af smitstoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Kymriah, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen og i givet fald yde passende behandling.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Kymriah må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation. Denne oplysning anføres i patientkortet, som skal udleveres til patienten efter behandling.

Aktiv leukæmi eller lymfom i centralnervesystemet (CNS)

Der er begrænset erfaring med brug af Kymriah i patienter med aktiv leukæmi eller lymfom i CNS. Derfor er *risk/benefit* forholdet for Kymriah ikke etableret i denne population.

Cytokinfrigivelsessyndrom

Cytokinfrigivelsessyndrom, herunder livstruende hændelser og dødsfald, er hyppigt blevet observeret efter infusion af Kymriah (se pkt. 4.8). I næsten alle tilfælde forekom udviklingen af cytokinfrigivelsessyndrom mellem 1 til 10 dage (mediantid til indtrædelse 3 dage) efter infusion af Kymriah hos pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter, mellem 1 til 9 dage (mediantid til indtrædelse 3 dage) efter infusion af Kymriah hos voksne DLBCL patienter og mellem 1 til 14 dage (mediantid til indtrædelse 4 dage) efter infusion af Kymriah hos voksne FL patienter. Mediantiden til resolution af cytokinfrigivelsessyndrom var 8 dage hos B-celle ALL patienter, 7 dage hos DLBCL patienter og 4 dage hos FL patienter.

Symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom kan omfatte høj feber, kulderystelser, myalgi, artralgi, kvalme, opkastning, diarré, diaforese, udslæt, anoreksi, træthed, hovedpine, hypotension, dyspnø, takypnø, hypoksi og takykardi. Organdysfunktion, fx hjerteinsufficiens, nyreinsufficiens og leverskade med medfølgende forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) eller forhøjet niveau af total bilirubin, kan også observeres. I relation til cytokinfrigivelsessyndrom kan der i nogle tilfælde forekomme dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) med lave fibrinogenniveauer, kapillær lækage-syndrom (CLS), makrofagaktiveringssyndrom (MAS) og hæmafagocytisk lymfocytose (HLH). Patienterne skal monitoreres tæt for tegn eller symptomer på disse hændelser, herunder feber.

Risikofaktorer for svær cytokinfrigivelsessyndrom i pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter er: høj præ-infusions tumorbyrde, ukontrolleret eller accelererende tumorbyrde efter lymfodepleterende kemoterapi, aktiv infektion eller tidlig fremkomst af feber eller cytokinfrigivelsessyndrom efter Kymriah infusion. Høj tumorbyrde før infusion med Kymriah er blevet identificeret som en risikofaktor for udvikling af svær cytokinfrigivelsessyndrom i voksne DLBCL patienter.

Før administration af Kymriah hos pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter, bør der gøres en indsats for at sænke og kontrollere patientens tumorbyrde.

For alle indikationer skal der gives passende profylaktisk og terapeutisk behandling af infektioner, og komplet resolution af enhver eksisterende infektion skal sikres. Infektioner kan også forekomme under cytokinfrigivelsessyndrom og kan forøge risikoen for et dødeligt udfald.

Håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom forbundet med Kymriah

Cytokinfrigivelsessyndrom bør håndteres udelukkende på baggrund af patientens kliniske præsentation og i henhold til algoritmen til håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom, som er vist i tabel 1. Anti-IL-6-baseret terapi som fx tocilizumab er blevet administreret ved moderat eller svært cytokinfrigivelsessyndrom forbundet med Kymriah. Én dosis tocilizumab pr. patient skal være på stedet og være tilgængelig til administration forud for infusion af Kymriah. Behandlingscenteret bør have adgang til yderligere doser tocilizumab inden for 8 timer. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt på grund af en mangel, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over lægemiddelmangel, skal passende foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige før infusion.

Kortikosteroider kan administreres i tilfælde af livstruende nødstilfælde. Tisagenlecleucel fortsætter med at ekspandere og forbliver i kroppen efter administration af tocilizumab og kortikosteroider. Patienter med medicinsk signifikant hjertedysfunktion skal behandles i forhold til standarder for kritisk behandling, og forholdsregler såsom ekkokardiografi bør overvejes. Tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister anbefales ikke til håndtering af Kymriah-relateret cytokinfrigivelsessyndrom.

Tabel 1 **Algoritme til håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom**

Sværhedsgrad af cytokinfrigivelsessyndrom	Symptomatisk behandling	Tocilizumab	Kortikosteroider
Milde symptomer, der kun kræver symptomatisk behandling, fx <ul style="list-style-type: none"> - lav feber - træthed - anoreksi 	Udeluk andre årsager (fx infektion) og behandl de specifikke symptomer med for eksempel antipyretika, antiemetika, antianalgetika osv. Hvis neutropeni forekommer, administrer antibiotika ifølge de lokale retningslinjer.	Ikke relevant	Ikke relevant
Symptomer, der kræver moderat intervention: <ul style="list-style-type: none"> - høj feber - hypoxi - mild hypotension 	Antipyretika, oxygen, intravenøs væske, og/eller lav-dosis vasopressorer efter behov. Behandl andre organ toksiciteter ifølge de lokale retningslinjer.	Hvis ikke der er forbedring efter symptomatisk behandling, administrer tocilizumab intravenøst over 1 time: <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (max. 800 mg) hvis kropsvægt \geq 30 kg - 12 mg/kg hvis kropsvægt < 30 kg Hvis ikke der er forbedring, gentag hver 8. time (max. totalt 4 doser)*	Hvis ikke der er forbedring inden for 12-18 timer efter tocilizumab, administrer dagligt en dosis på 2 mg/kg intravenøs methylprednisolon (eller tilsvarende) indtil vasopressorer og oxygen ikke længere er nødvendigt. Nedtrap herefter*
Symptomer, der kræver drastisk intervention: <ul style="list-style-type: none"> - hypoxi, der kræver højt flow af supplerende oxygen eller - hypotension, der kræver høj-dosis eller flere vassopressorer 	Højt flow af oxygen Intravenøs væske og høj-dosis vassopressor(er) Behandl andre organ toksiciteter ifølge de lokale retningslinjer		
Livstruende symptomer: <ul style="list-style-type: none"> - hæmodynamisk instabilitet trods intravenøs væske og vasopressorer - forværring af respirationsbesvær - hurtig klinisk forværring 	Mekanisk ventilation Intravenøs væske og høj-dosis vassopressor(er). Behandl andre organ toksiciteter ifølge de lokale retningslinjer		
* Hvis der ikke er forbedring efter tocilizumab og steroider, overvej andre anti-cytokin og anti-T-celle terapier ifølge institutionel politik og offentliggjorte retningslinjer.			

Alternative strategier til håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom kan muligvis implementeres baseret på relevante institutionelle eller akademiske retningslinjer.

Neurologiske bivirkninger

Neurologiske hændelser, særligt encefalopati, konfusion eller delirium, forekommer hyppigt med Kymriah og kan være svære eller livstruende (se pkt. 4.8). Andre manifestationer inkluderer nedsat bevidsthedsniveau, krampeanfald, afasi og taleforstyrrelser. Størstedelen af de neurologiske hændelser forekom inden for 8 uger efter infusion af Kymriah og var forbigående. Mediantiden til fremkomst af de første neurologiske hændelser, der forekom når som helst efter Kymriah infusion, var 9 dage i B-celle ALL, 6 dage i DLBCL og 9 dage i FL. Mediantiden til resolution var 7 dage for B-celle ALL, 13 dage for DLBCL og 2 dage for FL. Neurologiske hændelser kan indtræde sideløbende med cytokinfrigivelsessyndrom, efter resolution af cytokinfrigivelsessyndrom eller ved fravær af cytokinfrigivelsessyndrom.

Patienterne skal monitoreres for neurologiske hændelser. I tilfælde af neurologiske hændelser bør patienter have foretaget diagnostiske undersøgelser og behandles afhængigt af den underliggende patofysiologi og i overensstemmelse med lokal standardbehandling.

Infektioner og febril neutropeni

Behandling med Kymriah bør ikke initieres hos patienter med aktiv ukontrolleret infektion, før infektionen er forsvundet. Infektionsprofylakse forud for infusion af Kymriah bør følge standardretningslinjer baseret på graden af forudgående immunsupprimering.

Alvorlige infektioner, herunder livstruende infektioner eller infektioner med dødelig udgang, i nogle tilfælde med sent frembrud er hyppigt forekommet efter infusion af Kymriah (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion og have relevant behandling. Profylaktiske antibiotika bør administreres efter behov, og der bør foretages overvågningsanalyser før og under behandling med Kymriah. Infektioner vides at komplicere forløbet og håndteringen af sideløbende cytokinfrigivelsessyndrom. Muligheden for opportunistiske infektioner i centralnervesystemet bør overvejes hos patienter med neurologiske bivirkninger, og relevante diagnostiske vurderinger bør udføres.

Febril neutropeni blev hyppigt observeret hos patienter efter infusion af Kymriah (se pkt. 4,8) og kan forekomme sideløbende med cytokinfrigivelsessyndrom. I tilfælde af febril neutropeni bør infektion evalueres og håndteres passende med bredspektrumantibiotika, væske og anden understøttende behandling, som medicinsk indiceret.

Hos patienter, der opnår komplet remission efter Kymriah, kan resulterende lave immunglobulinniveauer øge risikoen for infektioner. Der skal ydes hurtig opmærksomhed på tegn og symptomer på infektion, i henhold til alder og specifikke standardretningslinjer.

Cytopenier af længere varighed

Patienter kan fortsætte med at have cytopenier i flere uger efter lymfodepleterende kemoterapi og infusion af Kymriah og bør håndteres i henhold til standardretningslinjer. Størstedelen af de patienter, der havde cytopenier ved dag 28 efter behandling med Kymriah, kom i bedring til grad 2 eller derunder inden for tre måneder efter behandling for pædiatriske ALL og DLBCL patienter, og inden for seks måneder for FL patienter. Neutropeni af længere varighed er blevet forbundet med øget risiko for infektion. Myeloide vækstfaktorer, særligt granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF), har potentiale til at forværre cytokinfrigivelsessyndrom symptomer, og anbefales ikke i løbet af de første 3 uger efter infusion af Kymriah, eller før cytokinfrigivelsessyndrom er forsvundet.

Sekundære maligniteter

Patienter, der behandles med Kymriah kan udvikle sekundære maligniteter eller tilbagefald af deres cancer. De bør monitoreres livslangt for sekundære maligniteter. Hvis en sekundær malignitet forekommer, bør firmaet kontaktes for at få instruktioner om opsamling af patientprøver til analyse.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi og agammaglobulinæmi kan forekomme hos patienter efter infusion af Kymriah. Immunglobulinniveauerne skal monitoreres efter behandling med Kymriah. Hos patienter med lavt niveau af immunoglobuliner skal der ydes forebyggende tiltag, såsom forebyggelse af infektion, antibiotika profylakse og immunglobulinsubstitution i henhold til alder og standardretningslinjer.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorligt, er lejlighedsvist blevet observeret. For at minimere risikoen for TLS bør patienter med forhøjet niveau af urinsyre eller høj tumorbyrde få allopurinol, eller anden profylakse, forud for infusion af Kymriah. Tegn og symptomer på TLS skal monitoreres og hændelser håndteres i henhold til standardretningslinjer.

Samtidig sygdom

Patienter med en historik med aktiv CNS sygdom eller utilstrækkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunktion var ekskluderet fra studierne. Disse patienter er sandsynligvis mere sårbare overfor konsekvenserne af de bivirkninger, der er beskrevet nedenfor, og kræver særlig opmærksomhed.

Tidligere stamcelletransplantation

Det anbefales ikke, at patienter får Kymriah inden for 4 måneder efter at have gennemgået en allogen stamcelletransplantation (SCT) grundet den potentielle risiko for, at Kymriah forværrer GVHD. Leukaferese til Kymriah produktion skal udføres mindst 12 uger efter allogen SCT.

Serologisk testning

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med produktion af Kymriah til patienter som er testet positive for HBV, HCV og hiv.

Der skal foretages screening for HBV, HCV og hiv i henhold til kliniske retningslinjer før indsamling af celler til fremstilling. Reactivering af hepatitis B-virus (HBV), kan forekomme hos patienter, der behandles med lægemidler rettet mod B-celler og kan medføre fulminant hepatitis, leversvigt og død.

Tidligere behandling med anti-CD19 terapi

Der er begrænset erfaring med Kymriah hos patienter, der tidligere har været eksponeret for behandling rettet mod CD19. Selvom der er observeret aktivitet af tisagenlecleucel, er de nuværende data for begrænsede til at lave en tilstrækkelig vurdering af benefit-risk profilen hos disse patienter. Kymriah anbefales ikke, hvis patienten har relaps af CD19-negativ leukæmi efter tidligere anti-CD19 terapi.

Interferens med virologisk testning

Grundet begrænsede og korte sekvenser med identisk genetisk information mellem hiv og den lentivirale vektor, der anvendes til at skabe Kymriah, kan nogle kommercielle hiv-nukleinsyretest (NAT) give et falsk positivt resultat.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimethylsulfoxid (DMSO) og dextran 40 i Kymriah. Alle patienter skal observeres nøje under infusionsperioden.

Langtidsopfølgning

Patienterne forventes at blive optaget i et register for bedre at forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af Kymriah.

Natrium- og kaliumindhold

Dette lægemiddel indeholder 24,3 til 121,5 mg natrium pr. dosis, svarende til 1 til 6 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktionsstudier med tisagenlecleucel i hverken den pædiatriske eller voksne population. Samtidig administration af stoffer, der vides at hæmme T-celle funktionen, er ikke blevet undersøgt i studier. Administration af lavdosis steroid i henhold til behandlingsalgoritmen for cytokinfrigivelsessyndrom påvirker ikke ekspansionen og overlevelsen af CAR-T cellerne. Samtidig administration af stoffer, der vides at stimulere T-celle funktionen er ikke blevet undersøgt og effekten er ikke kendt.

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende vacciner under eller efter behandling med Kymriah er ikke undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende vacciner ikke i mindst 6 uger før start af lymfodepleterende kemoterapi, under behandling med Kymriah og indtil immunologisk bedring efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile/prævention til mænd og kvinder

Graviditetsstatus hos kvinder i den fødedygtige alder bør verificeres, før behandling med Kymriah startes.

Se produktresuméet for lymfodepleterende kemoterapi for oplysninger om behovet for sikker kontraception hos patienter, som får lymfodepleterende kemoterapi.

Der utilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling vedrørende varigheden af kontraception efter behandling med Kymriah.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tisagenlecleucel til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg med tisagenlecleucel for at vurdere, om det kan forårsage fosterskader ved administration til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). Det vides ikke om tisagenlecleucel har potentiale til at blive overført til fosteret via placenta og kan forårsage føtal toksicitet, herunder B-celle lymfocytopeni. Kymriah bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Gravide kvinder skal informeres om de potentielle risici for fosteret. Graviditet efter behandling med Kymriah bør drøftes med den behandlende læge. Gravide kvinder, der har fået Kymriah, kan få hypogammaglobulinæmi. Bestemmelse af immunglobulinniveauer er indiceret hos nyfødte, hvis mødre er blevet behandlet med Kymriah.

Amning

Det er ukendt, om tisagenlecleucel celler udskilles i human mælk. En risiko for ammede spædbørn kan ikke udelukkes. Kvinder der ammer skal informeres om den potentielle risiko for det ammende spædbarn.

Efter administration af Kymriah bør amning drøftes med den behandlende læge.

Fertilitet

Der findes ingen data om indvirkningen af Kymriah på fertilitet. Kymriahs effekt på den mandlige og kvindelige fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyrestudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kymriah påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Grundet potentialet for neurologiske hændelser, herunder ændret mental status eller krampeanfald, har patienter, der får Kymriah, risiko for ændret eller nedsat bevidsthedsniveau eller koordination, og skal afholde sig fra at føre motorkøretøjer eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner i 8 uger efter Kymriah infusionen.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsvurderingen var baseret på i alt 424 patienter (pædiatriske og unge voksne patienter med B-celle ALL, DLBCL og FL), der fik Kymriah i tre pivotale kliniske multicenterstudier.

B-celle ALL

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev beskrevet hos 212 patienter, infunderet med Kymriah i det pivotale kliniske multicenterstudie CCTL019B2202 og i de understøttende studier CCTL019B2205J og CCTL019B2001X.

De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger var cytokinfrigivelsessyndrom (75 %), infektioner (70 %), hypogammaglobulinæmi (49 %), pyreksi (43 %) og nedsat appetit (28 %).

De mest almindelige hæmatologiske laboratorieanomalier var fald i antal hvide blodlegemer (100 %), fald i hæmoglobinniveau (99 %), fald i neutrofilantal (98 %), fald i lymfocytantal (98 %) og fald i trombocytantal (95 %).

Bivirkninger af grad 3 og 4 blev rapporteret hos 86 % af patienterne. Den mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkning af grad 3 og 4 var cytokinfrigivelsessyndrom (37 %).

De mest almindelige hæmatologiske laboratorieanomalier af grad 3 og 4 var fald i antal hvide blodceller (97 %), fald i lymfocytantal (94 %), fald i neutrofilantal (96 %), fald i trombocytantal (70 %) og fald i hæmoglobinniveau (46 %).

Bivirkninger af grad 3 og 4 blev observeret oftere inden for de første 8 uger efter infusion (78 % af patienterne) sammenlignet med efter 8 uger efter infusion (49 % af patienterne).

DLBCL

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev observeret hos 115 patienter, infunderet med Kymriah i ét globalt internationalt multicenterstudie, dvs. det igangværende pivotale kliniske studie CCTL019C2201.

De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger var cytokinfrigivelsessyndrom (57 %), infektioner (58 %), pyreksi (35 %), diarré (31 %), kvalme (29 %), træthed (27 %) og hypotension (25 %).

De mest almindelige hæmatologiske laboratorieanomalier var fald i lymfocytantal (100 %), fald i antal hvide blodlegemer (99 %), fald i hæmoglobinniveau (99 %), fald i neutrofilantal (97 %) og fald i trombocytantal (95 %).

Bivirkninger af grad 3 og 4 blev rapporteret hos 88 % af patienterne. Den mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger af grad 3 og 4 var infektioner (34 %) og cytokinfrigivelsessyndrom (23 %).

De mest almindelige (>25 %) hæmatologiske laboratorieanomalier af grad 3 og 4 var fald i lymfocytaltal (95 %), fald i neutrofilantal (82 %), fald i antal hvide blodceller (78 %), fald i hæmoglobinniveau (59 %) og fald i trombocytaltal (56 %).

Bivirkninger af grad 3 og 4 blev observeret oftere inden for de første 8 uger efter infusion (82 %) sammenlignet med efter 8 uger efter infusion (48 %).

FL

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev observeret hos 97 patienter, infunderet med Kymriah i ét globalt internationalt multicenterstudie, dvs. det igangværende pivotale kliniske studie CCTL019E2202.

De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger (> 25 %) var cytokinfrigivelsessyndrom (50 %), infektioner (50 %) og hovedpine (26 %).

De mest almindelige hæmatologiske laboratorieanomalier var fald i hæmagloninniveau (94 %), fald i lymfocytaltal (92 %), fald i antal hvide blodlegemer (91 %), fald i neutrofilantal (89 %) og fald i trombocytaltal (89 %).

Bivirkninger af grad 3 og 4 blev rapporteret hos 75 % af patienterne. Den mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkning var infektioner (16 %).

De mest almindelige (>25 %) hæmatologiske laboratorieanomalier af grad 3 og 4 var fald i lymfocytaltal (87 %), fald i antal hvide blodceller (74 %), fald i neutrofilantal (71 %), fald i trombocytaltal (26 %) og fald i hæmoglobinniveau (25 %).

Bivirkninger af grad 3 og 4 blev observeret oftere inden for de første 8 uger efter infusion (70 %) sammenlignet med efter 8 uger efter infusion (40 %).

Oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne beskrevet i dette afsnit blev identificeret i 79, 115 og 97 patienter i de igangværende multicenter pivotale kliniske studier (CCTL019B2202, CCTL019C2201 og CCTL019E2202), samt 64 og 69 patienter i de understøttende studier (CCTL019B2205J og CCTL019B2001X). Bivirkningerne fra disse kliniske studier (tabel 2) er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først ved brug af følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); ikke-almindelig ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); meget sjældent ($< 1/10000$); ikke kendt (kan ikke estimeres fra de tilgængelige data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med den alvorligste bivirkning anført først.

Tabel 2 Bivirkninger observeret i kliniske studier

Infektioner og parasitære sygdomme¹⁾	
Meget almindelig:	Infektioner – patogen uspecificeret, virusinfektioner, bakterieinfektioner
Almindelig:	Svampeinfektioner
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni
Almindelig:	Leukopeni, pancytopeni, koagulopati, lymfopeni
Ikke almindelig:	B-celle aplasi
Immunsystemet	
Meget almindelig:	Cytokinfrigivelsessyndrom, hypogammaglobulinæmi ²⁾
Almindelig:	Infusionsrelateret reaktion, <i>Graft versus host</i> sygdom ³⁾ , hæmafagocytisk lymfocytose

Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Nedsat appetit, hypokaliæmi, hypofosfatæmi
Common:	Hypomagnesiæmi, hypoalbuminæmi ⁴⁾ , hyperglykæmi, hyponatriæmi, hyperurikæmi ⁵⁾ , hyperkalciæmi, tumorlysesyndrom, hyperkaliæmi, hyperphosphatæmi ⁶⁾ , hypernatriæmi, hyperferritinæmi ⁷⁾ , hypocalcæmi
Ikke almindelig	Hypermagnesiæmi
Psyriske forstyrrelser	
Almindelig:	Angst, delirium ⁸⁾ , søvnforstyrrelser ⁹⁾
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine ¹⁰⁾ , encefalopati ¹¹⁾
Almindelig:	Svimmelhed ¹²⁾ , perifer neuropati ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , motorisk dysfunktion ¹⁵⁾ , krampeanfald ¹⁶⁾ , taleforstyrrelser ¹⁷⁾ , neuralgi ¹⁸⁾ .
Ikke almindelig:	Iskæmisk cerebral infarkt, ataksi ¹⁹⁾ , immuneffektor celleassocieret neurotoksicitet syndrom**
Øjne	
Almindelig:	Nedsat syn ²⁰⁾
Hjerte	
Meget almindelig:	Takykardi ²¹⁾
Almindelig:	Hjertesvigt ²²⁾ , hjertestop, atrieflimren
Ikke almindelig:	Ventrikulære extrasystoler
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig:	Blødninger ²³⁾ , hypotension ²⁴⁾ , hypertension
Almindelig:	Trombose ²⁵⁾ , kapillært lækagesyndrom
Ikke almindelig:	Rødmen
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig:	Hoste ²⁶⁾ , dyspnø ²⁷⁾ , hypoksi
Almindelig:	Orofaryngeale smerter ²⁸⁾ , lungeødem ²⁹⁾ , tilstoppet næse, pleuraekssudat, takypnø
Ikke almindelig:	Akut respiratorisk distress syndrom, lungeinfiltration
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré, kvalme, opkastning, obstipation, abdominalsmerter ³⁰⁾
Almindelig:	Stomatitis, udspilet abdomen, mundtørhed, ascites
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Udslæt ³¹⁾
Almindelig:	Pruritus, erytem, hyperhidrose, nattesved
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Artralgi, muskoletalesmerter ³²⁾
Almindelig:	Myalgi
Nyrer og urinveje	
Meget almindelig:	Akut nyreskade ³³⁾
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Pyreksi, træthed ³⁴⁾ , ødem ³⁵⁾ , smerte ³⁶⁾
Almindelig:	Influenzalignende sygdom, asteni, multiorgansvigt, kulderystelser

Undersøgelser	
Meget almindelig:	Nedsat antal lymfocytter*, nedsat antal hvide blodlegmer*, fald i hæmaglobinniveau*, nedsat neutrofilantal*, nedsat trombocytantal*, forhøjede leverenzymer ³⁷⁾
Almindelig:	Forhøjet niveau af bilirubin i blodet, vægttab, nedsat fibrinogen i blodet, forhøjet international normaliseret ratio, forhøjet fibrin D dimer, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, forlænget protrombintid
1)	Infektioner og parasitære sygdomme er præsenteret som højniveaugruppetermer.
2)	Hypogammaglobulinæmi omfatter nedsat blodimmunglobulin A-niveau, nedsat blodimmunglobulin G-niveau, nedsat blodimmunglobulin M-niveau, hypogammaglobulinæmi, immundefekt, almindelig variabel immundefekt og nedsatte immunglobulinniveauer.
3)	<i>Graft versus host</i> sygdom (GvHD) omfatter GvHD, GvHD i mavetarmkanalen, GvHD i huden.
4)	Hypoalbuminæmi omfatter nedsat albumin i blodet, hypoalbuminæmi.
5)	Hyperurikæmi omfatter øget urinsyre i blodet, hyperurikæmi.
6)	Hyperphosphatæmi omfatter øget fosfor i blodet, hyperphosphatæmi.
7)	Hyperferritinæmi omfatter hyperferritinæmi, øget ferritin i serum.
8)	Delirium omfatter agitation, delirium, hallucinationer, synshallucinationer, irritabilitet og rastløshed.
9)	Søvnproblemer omfatter insomni, mareridt og søvnproblemer.
10)	Hovedpine omfatter hovedpine og migræne.
11)	Encefalopati omfatter automatisme, kognitive forstyrrelser, forvirringstilstand, nedsat bevidsthedsniveau, opmærksomhedsforstyrrelser, encefalopati, letargi, hukommelsesbesvær, ændringer i mental status, , metabolisk encefalopati, somnolens og abnorme tanker. Encefalopati er et dominerende karakteristika for immuneffektor celleassocieret neurotoksicitet syndrom (ICANS) sammen med andre symptomer
12)	Svimmelhed omfatter svimmelhed, præsynkope og synkope.
13)	Perifær neuropati omfatter dysæstesi, hyperæstesi, hypæstesi, perifær neuropati, paræstesi og perifær sensorisk neuropati.
14)	Tremor omfatter dyskinesi og tremor.
15)	Motorisk dysfunktion omfatter muskelkramper, muskeltrækninger, myoklonus og myopati.
16)	Krampeanfald omfatter generaliserede tonisk-kloniske anfald, krampeanfald og status epilepticus.
17)	Taleforstyrrelse omfatter afasi, dysartri og taleforstyrrelser.
18)	Neuralgi omfatter neuralgi og iskias.
19)	Ataksi omfatter ataksi og dysmetri.
20)	Nedsat syn omfatter sløret syn og nedsat syn.
21)	Takykardi omfatter sinus-takykardi, supraventrikulær takykardi, takykardi.
22)	Hjertesvigt omfatter hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel og dysfunktion af højre ventrikel.
23)	Blødninger omfatter anal blødning, blodige klemlus, blod i urin, blødning på kateterstedet, cerebral blødning, konjunktival blødning, kontusion, hæmorrhagisk cystitis, dissemineret intravaskulær koagulation, blødning i ulcus duodeni, ekkymose, epistaxis, øjenkontusion, gastrointestinal blødning, tandkødsblødning, hæmatemese, hæmatom, hæmaturi, hæmoptyse, kraftig menstruationsblødning, hæmatom på injektionsstedet, intervalblødning, stor intestinal blødning, blødning fra læbe, melæna, blødning i munden, blødning fra slimhinde, orale klemlus, periorbitalt hæmatom, peritonealt hæmatom, petekkier, faryngeal blødning, blødning efter indgreb, pulmonal blødning, purpura, rektal blødning, retinal blødning, blødning fra stomi, subkutant hæmatom, subduralt hæmatom, blødning fra tandrødderne, trakeal blødning, traumatisk hæmatom, tumorblødning, øvre gastrointestinal blødning og vaginal blødning.
24)	Hypotension omfatter hypotension og ortostatisk hypotension.
25)	Trombose omfatter dyb venetrombose, emboli, lungeemboli, trombose, trombose i vena cava og venetrombose.
26)	Hoste omfatter hoste, produktiv hoste og øvre luftvej-hoste-syndrom.

- 27) Dyspnø omfatter akut respirationssvigt, dyspnø, funktionsdyspnø, åndedrætsbesvær og respirationssvigt.
- 28) Oropharyngeale smerter omfatter orale smerter og oropharyngeale smerter.
- 29) Lungeødem omfatter akut lungeødem og lungeødem.
- 30) Abdominalsmerter omfatter abdominalt ubehag, smerter i den nedre del af abdomen, smerter i den øvre del af abdomen og gastrointestinale smerter.
- 31) Udslæt omfatter dermatitis, acneiform dermatitis, kontaktdermatitis, udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.
- 32) Muskelsmerter omfatter rygsmerter, knoglesmerter, lændesmerter, brystmuskelsmerter, muskelsmerter, nakkesmerter, ikke-kardiale bystsmerter.
- 33) Akut nyreskade omfatter akut nyreskade, anuri, azotæmi, abnorm kreatinin i blodet, forøget kreatinin i blodet, forøget urinstof i blodet, nyresvigt, renal tubulær dysfunktion og renal tubulær nekrose.
- 34) Træthed omfatter træthed og utilpashed.
- 35) Ødem omfatter ansigtsødem, væskeretention, generaliseret ødem, hypervolæmi, lokaliseret ødem, perifært ødem, periorbitalt ødem og perifer hævelse.
- 36) Smerte omfatter smerte og smerte i ekstremiteter.
- 37) Forhøjede leverenzymmer omfatter forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transmaminaser.
- * Frekvensen er baseret på laboratorieværdier. Patienterne er kun talt med for den sværeste grad observeret efter *baseline*.
- ** Forkortet ICANS. Symptomer og tegn kan være progressive og kan muligvis omfatte afasi, ændret bevidsthedstilstand, nedsatte kognitive færdigheder, motorisk svaghed, krampeanfald og hjerneødem.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

I de kliniske studier med pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter (N=212) blev der rapporteret cytokinfrigivelsessyndrom hos 75 % af patienterne (37 % med grad 3 eller 4, 0,5 % [1 patient] med dødeligt udfald).

I det igangværende kliniske studie hos DLBCL patienter (N=115) blev der rapporteret cytokinfrigivelsessyndrom hos 57 % af patienterne (23 % med grad 3 eller 4).

I det igangværende kliniske studie hos FL patienter (N=97) blev der rapporteret cytokinfrigivelsessyndrom hos 50 % af patienterne. Ingen grad 3 eller grad 4 hændelser blev rapporteret.

Cytokinfrigivelsessyndrom blev klassificeret i henhold til Penn-kriterier i det pædiatriske og unge voksne B-celle ALL og DLBCL studier som følger: Grad 1: milde reaktioner, reaktioner, der kræver understøttende behandling; Grad 2: moderate reaktioner, reaktioner, der kræver intravenøs behandling; Grad 3: svære reaktioner, reaktioner, der kræver behandling med lav-dosis vasopressor eller supplerende oxygen; Grad 4: livstruende reaktioner, reaktioner, der kræver behandling med høj-dosis vasopressor eller intubering; Grad 5: død.

Cytokinfrigivelsessyndrom blev klassificeret i henhold til Lee-kriterier i FL studiet som følger: Grad 1: milde generelle symptomer, der kræver symptomatisk behandling; Grad 2: symptomer, der kræver moderat intervention såsom lavt flow af supplerende oxygen eller lav-dosis vasopressor; Grad 3: symptomer, der kræver drastisk intervention såsom højt flow af supplerende oxygen og høj-dosis vasopressor; Grad 4: livstruende symptomer, der kræver intubering; Grad 5: død.

For klinisk håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom, se pkt. 4.4 og i tabel 1.

Infektioner og febril neutropeni

Hos B-celle ALL patienter forekom der svære infektioner (grad 3 og højere), som kan være livstruende eller have dødelig udgang, hos 36 % af patienterne efter infusion af Kymriah. Den samlede incidens (alle grader) var 70 % (uspecificeret 55 %, viral 31 %, bakteriel 24 % og fungal 12 %) (se pkt. 4.4). 41 % af patienterne oplevede en infektion af nogen type inden for 8 uger efter infusion af Kymriah.

Hos DLBCL patienter forekom der svære infektioner (grad 3 og højere), som kan være livstruende eller have dødelig udgang, hos 34 % af patienterne. Den samlede incidens (alle grader) var 58 % (uspecificeret 48 %, bakteriel 15 %, fungal 11 % og viral 11 %) (se pkt. 4.4). 37 % af patienterne oplevede en infektion af enhver type inden for 8 uger.

Hos FL patienter forekom der svære infektioner (grad 3 og højere), hos 16 % af patienterne. Den samlede incidens (alle grader) var 50 % (uspecificeret 38 %, viral 17 %, bakteriel 6 % og fungal 2 %) (se pkt. 4.4). 19 % af patienterne oplevede en infektion af enhver type inden for 8 uger.

Der blev observeret svær febril neutropeni (grad 3 eller 4) hos 26 % af de pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter, 17 % af DLBCL patienterne og 12 % af FL patienterne. Se pkt. 4.4 for at få oplysninger om håndtering af febril neutropeni før og efter infusion af Kymriah.

Cytopenier af længere varighed

Cytopenier er meget almindelige baseret på tidligere kemoterapi og Kymriah behandling.

Alle pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter havde cytopeni af grad 3 eller 4 på et tidspunkt efter infusion af Kymriah. Cytopenier af grad 3 og 4, der ikke var forsvundet ved dag 28 efter infusion af Kymriah, på baggrund af laboratoriefund, omfattede fald i antal hvide blodlegemer (50 %), fald i neutrofilital (56 %), fald i lymfocytital (43 %), fald i trombocytital (32 %) og fald i hæmoglobinniveau (11 %).

Alle voksne DLBCL patienter havde cytopenier af grad 3 og 4 på et tidspunkt efter infusion af Kymriah. Cytopenier af grad 3 og 4, der ikke var forsvundet ved dag 28, på baggrund af laboratoriefund, omfattede fald i trombocytital (39 %), fald i lymfocytital (29 %), fald i neutrofilital (25 %), fald i antal hvide blodlegemer (21 %) og fald i hæmoglobinniveau (14 %).

Hos voksne FL patienter havde 99 % cytopenier af grad 3 og 4 på et tidspunkt efter infusion af Kymriah. Cytopenier af grad 3 og 4, der ikke var forsvundet ved dag 28, på baggrund af laboratoriefund, omfattede fald i lymfocytital (23 %), fald i trombocytital (17 %), fald i neutrofilital (16 %), fald i antal hvide blodlegemer (13 %) og fald i hæmoglobinniveau (3 %).

Neurologiske bivirkninger

Størstedelen af de neurotoksiske hændelser forekom inden for 8 uger efter infusion og var forbigående.

Hos pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter opstod der tegn på alvorlige neurologiske bivirkninger, herunder encefalopati og/eller delirium hos 32 % af patienterne (10 % var af grad 3 eller 4) inden for 8 uger efter infusion af Kymriah. Hos DLBCL patienter opstod disse tegn på encefalopati og/eller delirium hos 20 % af patienterne (11 % var af grad 3 eller 4) inden for 8 uger efter infusion af Kymriah. Hos FL patienter opstod disse hos 9 % af patienterne (1 % var af grad 3 eller 4) inden for 8 uger efter infusion af Kymriah. Blandt de neurotoksiske hændelser hos FL patienter opstod immuneffektor celleassocieret neurotoksicitet syndrom (ICANS) hos 4 % af patienterne (1 % var af grad 3 eller 4), alle inden for 8 uger efter infusion af Kymriah.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 49 % af patienterne, der blev behandlet med Kymriah mod r/r ALL, 17 % af patienterne med r/r DLBCL og 17 % af patienterne med r/r FL.

Gravide kvinder, som har fået Kymriah, kan få hypogammaglobulinæmi. Immunoglobulin-niveauer bør vurderes hos nyfødte af mødre, der er blevet behandlet med Kymriah.

Immunogenicitet

I kliniske studier blev tisagenlecleucels humorale immunogenicitet målt ved bestemmelse af anti-murine CAR19-antistoffer (anti-mCAR19) i serum før og efter administration. Størstedelen af patienterne blev testet positive for anti-mCAR19-antistoffer før dosering hos pædiatriske og unge voksne patienter med ALL (B2202, B2205J, B2001X, 84,0 %), voksne DLBCL patienter (C2201, 93,9 %) og voksne FL patienter (E2202, 66,0 %).

Behandlingsinduceret anti-mCAR19-antistoffer blev fundet hos 40,5 % af pædiatriske og unge voksne patienter med ALL (B2202), hos 8,7 % af voksne DLBCL patienter og 28,7 % af voksne FL patienter. Allerede eksisterende og behandlingsinducerede antistoffer var ikke forbundet med nogen påvirkning af klinisk respons, og de havde heller ingen påvirkning af ekspansionen og persistensen af tisagenlecleucel. Der er ingen evidens for, at tilstedeværelsen af præ-eksisterende og behandlingsinducerende anti-mCAR19-antistoffer påvirker sikkerheden eller effekten af Kymriah.

Der blev ikke observeret T-celle immunogenicitetsrespons hos pædiatriske og unge voksne patienter med B-celle ALL, voksne patienter med r/r DLBCL og voksne FL patienter.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af tisagenlecleucel hos r/r B-celle ALL pædiatriske patienter fra 3 år og derover blev vurderet hos 212 patienter i det pivotale studie B2202, og de supporterende studier B2205J og B2001X, hvor størstedelen af patienter (81 %) var under 18 år (65/79 i B2202, 54/64 i B2205J og 52/69 i B2001X). Hyppigheden, typen og alvorligheden af bivirkninger hos pædiatriske patienter er angivet i ”Resumé af sikkerhedsprofilen” og i Tabel 2 herover.

Sikkerheden af tisagenlecleucel hos r/r B-celle ALL pædiatriske patienter under 3 år blev vurderet i et observationsstudie B2401 (n=43), hvor den overordnede sikkerhedsprofil generelt var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tisagenlecleucel.

Erfaring efter markedsføring

De følgende bivirkninger er baseret på erfaring efter markedsføring af Kymriah via spontane sagsrapporter, literaturbeskrevne tilfælde, *expanded access* behandlingsprogrammer og kliniske studier udover de globalt registrerede studier. Da disse bivirkninger blev frivilligt rapporteret fra en population af en ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at give et troværdigt estimat af deres frekvens eller at fastslå en årsagssammenhæng til tisagenlecleucel-eksponering.

Ukendt frekvens: Anafylaktisk reaktion/infusionsrelateret reaktion, neurotoksicitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde med overdosering.

I tilfælde af overdosering er den potentielle risiko en øget sandsynlighed for at udvikle CRS, herunder svær CRS. For tæt monitorering, se pkt. 4.2; for symptomer og håndtering, se pkt. 4.4.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XL04.

Virkningsmekanisme

Tisagenlecleucel er en autolog, cellulær cancerimmunterapi, som involverer omprogrammering af patientens egne T-celler med et transgen, der koder for en kimær antigenreceptor (CAR) til at identificere og eliminere CD19-udtrykkende celler. Den kimære antigenreceptor (CAR) består af et murint enkeltkædeantistof-fragment, der genkender CD19 og er fusioneret med intracellulære signaleringsdomæner fra 4-1BB (CD137) og CD3 zeta. CD3 zeta-komponenten er afgørende for initiering af T-celle-aktivering og anti-tumoraktivitet, mens 4-1BB forstærker ekspansionen og persistensen af tisagenlecleucel. Ved binding til CD19-udtrykkende celler transmitterer den kimære antigenreceptor (CAR) et signal der faciliterer T-celle-ekspansion og persistens af tisagenlecleucel.

Klinisk virkning og sikkerhed

Akut lymfoblastær leukæmi (ALL)

Sikkerheden og virkningen af behandling med Kymriah hos pædiatriske og unge voksne patienter op til og med 25 år, med recidiverende eller refraktær (r/r) B-celle ALL blev vurderet hos i alt 203 patienter i et pivotalt (B2202, N=79) og to supporterende (B2205J, N=64, og B2101J, N=60) ublindede enkeltarms fase I/II-studier. Alle patienter fik leukaferese-produkter indsamlet og kryopræservede forud for eller under indtrædelsen i studiet.

Det pivotale studie (B2202) (ELIANA) er et multicenter, enkeltarms fase II-studie hos pædiatriske og unge voksne patienter med r/r B-celle ALL. Ud af 97 inkluderede patienter fik 79 infusion med Kymriah, mens Kymriah ikke kunne produceres for 8 patienter (8 %). Årsager til at udgå inden Kymriah infusion var død (n=7; 7 %) eller bivirkninger (n=3; 3 %), mens man ventede på produktion af Kymriah i det kliniske studie. Medianvarigheden for opfølgning i studiet var 16,0 måneder (interval: 0,4-34,4) og blev defineret som tiden fra Kymriah-infusion til datoen for afslutning eller ophør med opfølgning før data-skæringsdatoen. Mediantiden fra Kymriah-infusion til data-skæringsdatoen var 24,2 måneder (interval:4,5-35,1). Studiet er fortsat i gang.

Vigtige *baseline*-oplysninger hos inkluderede og infunderede patienter er vist i tabel 3. De fleste af patienterne (69/79, 87 %) fik brobyggende behandling, mens de ventede på Kymriah. I alt 76 ud af de 79 patienter (96%), der fik infusion med Kymriah, fik også lymfodepleterende kemoterapi efter inklusion og forud for infusionen af en enkelt dosis Kymriah (se pkt. 4.2 for konditionering for behandling med lymfodepleterende kemoterapi).

Tabel 3 Studie B2202: Baseline-oplysninger på tværs af inkluderede og infunderede patientpopulationer

	Inkluderede N=97 n (%)	Infunderede N=79 n (%)
Alder (år)		
Middelværdi (standardafvigelse)	12 (5,48)	12 (5,38)
Median (minimal – maksimal)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Aldersgruppe (år) - n (%)		
<10 år	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 år and <18 år	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 år	17 (17,5)	14 (17,7)
Køn - n (%)		
Mænd	54 (55,7)	45 (57,0)
Kvinder	43 (44,3)	34 (43)
Sygdomsstatus - n (%)		
Primær refraktær ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Recidiverende sygdom ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Tidligere stamcelletransplantation - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primær refraktær: Aldrig haft en morfologisk komplet remission (CR) før studiet;		
² Recidiverende sygdom: Havde mindst et tilbagefald før studiet		

Virkingen blev vurderet gennem det primære endepunkt total remissionsrate (ORR), som omfatter bedste samlede respons som komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig normalisering af blodtælling (CRi) inden for 3 måneder efter infusion, vurderet af en uafhængig komite til gennemgang af data (IRC), så vel som sekundære endepunkter herunder varighed af remission (DOR) og andel af patienter, der opnåede CR eller CRi med minimal residualsygdom (MRD) på <0,01 % bestemt ved flowcytometri (MRD-negativ). Effekteresultater fra dette studie er vist i tabel 4. ORR var overensstemmende på tværs af alle subgrupper. Otte patienter (10,1 %), der opnåede CR/CRi efter infusion af Kymriah, fik hæmatopoietisk stamcelletransplantation, mens de var i remission, hvoraf 6 af patienterne (7,6 %) fortsatte med transplantation inden for de første 6 måneder efter infusion, mens de var i remission. Kymriah blev administreret i et kvalificeret Kymriah behandlingscenter både som ambulant behandling og under indlæggelse.

Tabel 4 Studie B2202: Effektræsultater hos pædiatriske og unge voksne patienter med recidiverende/refraktær B-celle akut lymfoblastær leukæmi (ALL)

Primært endepunkt	Inkluderede patienter N=97	Infunderede patienter N=79
Samlet remissionsrate (ORR)^{1,2}, n (%) 95 % CI	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Sekundært nøgleendepunkt	N=97	N=79
CR eller CRi med MRD-negativ knoglemarv ^{5,6} , n (%) 95 % CI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Varighed af remission (DOR)⁷	N=65	N=65
% hændelsesfri sandsynlighed efter 12 måneder	66,3	66,3
% hændelsesfri sandsynlighed efter 18 måneder	66,3	66,3
Median (måneder) (95 % CI)	Ikke nået (20,0; NE ⁹)	Ikke nået (20,0; NE)
Andet sekundært endepunkt	N=97	N=79
Samlet overlevelse (OS)⁸		
% overlevelsessandsynlighed efter 12 måneder	69,8	76,4
% overlevelsessandsynlighed efter 24 måneder	56,9	66,3
Median (måneder) (95 % CI)	Ikke nået (19,4; NE)	Ikke nået (28,2; NE)
¹ Kræver, at remissionsstatus opretholdes i mindst 28 dage uden klinisk påvisning af recidiv.		
² Nominel ensidet eksakt p-værdi baseret på H0: ORR ≤20 % versus Ha: ORR >20 %.		
³ CR (komplet remission) var defineret som <5 % blaster i knoglemarven, cirkulerende blaster i blodet skulle være <1 %, ingen påvisning af ekstramedullær sygdom og fuldstændig normalisering af antallet af perifere blodceller (trombocytal>100 000/µl og absolut neutrofilal [ANC] >1 000/µl) uden blodtransfusion.		
⁴ CRi (komplet remission med ufuldstændig normalisering af blodtal) var defineret som <5 % blaster i knoglemarven, cirkulerende blaster i blodet skal være <1 %, ingen påvisning af ekstramedullær sygdom og uden fuldstændig normalisering af antallet af perifere blodceller med eller uden blodtransfusion.		
⁵ MRD (minimal residuals sygdom)-negativ var defineret som MRD bestemt ved flowcytometri på <0,01 %.		
⁶ Nominel ensidet eksakt p-værdi baseret på H0: Rate af MRD-negativ remission ≤15 % versus Ha: >15 %.		
⁷ DOR var defineret som tiden fra indtrædelse af CR eller CRi til recidiv eller dødsfald som følge af underliggende indikation, alt efter hvad der forekommer først (N=65).		
⁸ OS blev defineret som tiden fra datoen for infusion af Kymriah til datoen for dødsfald uanset årsag for infunderede patienter, og fra tiden fra datoen for inklusion til datoen for dødsfald uanset årsag for inkluderede patienter.		
⁹ Kan ikke estimeres.		

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev evalueret med spørgeskemaundersøgelserne PedsQL og EQ-5D, som blev gennemført af patienter i alderen 8 år og derover (n=61). Blandt de patienter, der svarede (n=51), var den gennemsnitlige ændring (SD) fra *baseline* i den samlede PedsQL-score 13,1 (13,45) ved måned 3, 15,4 (16,81) ved måned 6 og 25,0 (19,09) ved måned 12, og den gennemsnitlige ændring (SD) fra *baseline* i EQ-5D VAS-scoren var 16,0 (16,45) ved måned 3, 15,3 (18,33) ved måned 6 og 21,7 (17,14) ved måned 12, hvilket indikerede en samlet klinisk relevant forbedring i HRQoL efter infusion af Kymriah.

Det understøttende studie B2205J (ENSIGN) var et multicenter fase II-studie med en enkelt arm hos pædiatriske og unge voksne patienter med r/r B-celle ALL. Studiet havde et tilsvarende studiedesign og inkluderede sammenlignelige patientsdeltagere som i det pivotale studie B2202. Den væsentligste forskel mellem de to studier var definitionen af det primære endepunkt ORR, som blev målt inden for 6 måneder efter Kymriah-infusion i studie B2205J sammenlignet med 3 måneder i det pivotale studie. Ud af de 75 inkluderede patienter modtog 64 infusion af Kymriah; for 5 patienter (6,7 %) kunne Kymriah ikke fremstilles, og 6 patienter (8,0 %) døde, mens de ventede på, at Kymriah blev fremstillet til det kliniske studie. Medianvarigheden for opfølgning i studiet var 12,2 måneder (interval: 0,4-49,3) og blev defineret som tiden fra Kymriah-infusion til datoen for afslutning eller ophør med opfølgning før data-skæringsdatoen i den endelige analyse. Mediantiden fra Kymriah-infusion til data-skæringsdatoen var 31,7 måneder (interval: 17,6-56,0).

Blandt de infunderede patienter var medianalderen 12,5 år (interval: 3 til 25), 34 (53,1 %) var kvinder og 30 (46,9 %) var mænd, 10,9 % havde primær refraktær sygdom, 89,1 % havde recidiverende sygdom, og 43,8 % af patienterne havde mindst en tidligere hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Sygdoms karakteristika ved *baseline* var sammenlignelig hos de inkluderede patienter med hensyn til alder (medianalder 13,0 år; interval: 3-25), køn (46,7 % kvinder og 53,3 % mænd), primær refraktær periode (10,7 %) og tidligere transplantationshistorie (42,7 %). Størstedelen af infunderede patienter (57/64, 89,1 %) fik brobyggende kemoterapi mens de ventede på Kymriah. I alt 60 ud af 64 patienter (93,8 %), der fik infusion af Kymriah, modtog også lymfedepleterende kemoterapi efter inklusion og før infusion af en enkelt dosis Kymriah.

Virkingen blev vurderet gennem det primære endepunkt ORR, som omfattede bedste samlede respons som CR eller CRi, der blev opretholdt i mindst 28 dage inden for 6 måneder efter infusion, bestemt ved IRC-vurdering samt sekundære endepunkter inklusive DOR, andel af patienter, der opnåede CR eller CRi med MRD-negativ sygdomsstatus og OS. Blandt de infunderede patienter blev ORR påvist hos 45 patienter (70,3 %, 59,4 % CR og 10,9 % CRi). CR/CRi med MRD-negativ knoglemarv blev rapporteret hos 43 patienter (67,2 %). Den mediane DOR blev ikke nået, og sandsynligheden for at være hændelsesfri ved 12 måneder var 70,5 %. Sandsynligheden for overlevelse ved 24 måneder var 54,7 %, og den mediane OS blev estimeret til 29,9 måneder (95 % CI: 15,1, 42,4). OS-resultaterne blev bekræftet i en opdateret OS-analyse (dvs. den mediane OS var 29,9 måneder [95% CI: 15,2, NE] med 57,6 % overlevelsessandsynlighed ved 24 måneder; med en medianopfølgning for OS på 25,9 måneder), som omfattede patienter, der blev overført til et andet studie med langtidsopfølgning. I studiet fortsatte syv patienter (10,9 %), der opnåede CR / CRi efter Kymriah-infusion, med hæmatopoietisk stamcelletransplantation under remission, hvoraf 5 af patienterne (7,8 %) fortsatte med transplantation inden for de første 6 måneder efter infusionen. De rapporterede effektresultater for de inkluderede patienter (n = 75) viser en ORR på 60,0 % (50,7 % CR og 9,3 % CRi; 57,3 % med MRD-negativ knoglemarv). Den rapporterede samlede overlevelse i den inkluderede population er i overensstemmelse med den infunderede population.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret forskelle i effekt og sikkerhed mellem forskellige aldersundergrupper.

Patienter med aktiv leukæmi i CNS

Ud af fire patienter med aktiv CNS-leukæmi (dvs. CNS-3) inkluderet i studiet B2101J, oplevede tre cytokinfrigivelsessyndrom (grad 2-4) og forbigående neurologiske abnormaliteter (grad 1-3), som forsvandt inden for 1-3 måneder efter infusionen. Én patient døde grundet progression af sygdommen og de resterende tre patienter opnåede CR eller CRi og var fortsat i live 1,5-2 år efter infusionen.

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

Sikkerheden og virkningen af behandling med Kymriah hos voksne patienter med recidiverende eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), som fik ≥ 2 linjer kemoterapi, inklusive rituximab og anthracyclin eller som recidiverede efter autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), blev vurderet i et ublindt, pivotalt studie med en enkelt arm. Patienter med T-celle-rig/histiocytig diffust storcellet B-celle lymfom (THRBCL), primært kutant storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL), EBV-positiv DLBCL hos ældre patienter, Richter's transformation og Burkitt lymfom blev ikke inkluderet i studie C2201.

Det pivotale studie C2201 (JULIET) er et fase II-multicenterstudie med en enkelt arm hos voksne patienter med recidiverende eller refraktært DLBCL. Af de 167 inkluderede patienter fik 115 patienter infusion med Kymriah. Ca. 31% af patienterne udgik af studiet før administration af Kymriah. For 13 patienter (8 %) kunne Kymriah ikke fremstilles. Andre årsager til udtrædelse før infusion af Kymriah omfattede dødsfald (n=16; 10 %), lægens beslutning/progression af den primære sygdom (n=16; 10 %), patientens beslutning (n=2; 1 %), protokolafvigelse (n=1; 1 %) eller bivirkninger (n=4; 2 %), mens man ventede på fremstilling af Kymriah i det kliniske studie. Medianvarigheden for opfølgning i studiet var 7,7 måneder (interval: 0,4-50,0) og blev defineret som tiden fra Kymriah-infusion til datoen for afslutning eller ophør med opfølgning før data-skæringsdatoen. Mediantiden fra Kymriah-infusion til data-skæringsdatoen var 40,3 måneder (interval:24,0-52,6). Studiet er forsat i gang.

Vigtige *baseline* oplysninger for inkluderede og infunderede patienter er vist i tabel 5. Alle patienter fik leukafere-se-startmateriale indsamlet og kryopræserveseret forud for eller under indtrædelsen i studiet. Størstedelen af patienterne (103/115, 90 %) fik brobyggende behandling til stabilisering af sygdommen. Type og varighed af den brobyggende behandling var op til den behandlende læge. 107/115 patienter (93 %) fik lymfodepleterende kemoterapi før infusion af Kymriah. Kymriah blev givet som en enkelt dosis ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-positive levende T celler) via intravenøs infusion i et kvalificeret Kymriah behandlingscenter både som ambulant behandling og under indlæggelse.

Tabel 5 Studie C2201: Baseline oplysninger på tværs af inkluderede og infunderede patientpopulationer

	Inkluderede N=167 n (%)	Infunderede N=115 n (%)
Alder (år)		
Middelværdi (standardafvigelse)	56 (12,9)	54 (13,1)
Median (minimal – maksimal)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Aldergruppe (år) - n (%)		
<65 år	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 år	47 (28,1)	26 (22,6)
Køn - n (%)		
Mænd	105 (62,9)	71 (61,7)
Kvinder	62 (37,1)	44 (38,3)
Tidligere hæmatopoietisk stamcelletransplantation (SCT) – n (%)		
Nej	93 (55,7)	59 (51,3)
Ja	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadie III/IV-sygdom ved inkludering i studiet - n (%)		
Nej	36 (21,6)	27 (23,5)
Ja	131 (78,4)	88 (76,5)
Antal tidligere antineoplastiske behandlingslinjer – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Sygdomsstatus – n (%)		
Refratær for sidste behandlingslinje	98 (58,7)	63 (54,8)
Recidiverende for sidste behandlingslinje	69 (41,3)	52 (45,2)

Virksomheden af Kymriah blev evalueret gennem det primære endepunkt bedste samlede responsrate (ORR), som omfatter komplet respons (CR) og partielt respons (PR), vurderet af en uafhængig komite til gennemgang af data (IRC), såvel som sekundære endepunkter, herunder varighed af respons (tabel 6).

Tabel 6 Studie C2201: Effekresultater hos voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), efter to eller flere systemiske behandlingslinjer

	Inkluderede patienter N=167	Infunderede patienter N=115
Primært endepunkt¹	N=147	N=99
Samlet responsrate (ORR) (CR+PR)², n (%) 95 % CI	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Respons ved måned 3	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Respons ved måned 6	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Varighed af respons (DOR)³	N=54	N=54
Median (måneder) (95 % CI)	Ikke nået (10,0; NE ⁵)	Ikke nået (10,0; NE ⁵)
% recidivfri sandsynlighed efter 12 måneder	63,4	63,4
% recidivfri sandsynlighed efter 18 måneder	63,4	63,4
% recidivfri sandsynlighed efter 24 måneder	60,8	60,8
% recidivfri sandsynlighed efter 30 måneder	60,8	60,8
Andre sekundære endepunkter	N=167	N=115
Samlet overlevelse (OS)⁴		
% overlevelsessandsynlighed efter 12 måneder	41,0	48,2
% overlevelsessandsynlighed efter 24 måneder	33,3	40,4
% overlevelsessandsynlighed efter 36 måneder	29,0	36,2
Median (måneder) (95 % CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	Det primære endepunkt blev analyseret hos alle patienter, der fik Kymriah fremstillet på Novartis' produktionsfacilitet i USA.	
²	ORR blev defineret som andelen af patienter med det bedste samlede respons (BOR) af CR eller PR, baseret på Lugano respons-kriterierne (Cheson 2014); ikke-infunderede patienter blev tildelt BOR=ukendt (dvs. ikke-responderende).	
³	DOR var defineret som tiden fra opnåelse af CR eller PR til recidiv eller dødsfald som følge af DLBCL, alt efter hvad der forekommer først	
⁴	OS var defineret som tiden fra datoen for infusion af Kymriah til datoen for dødsfald uanset årsag (N=115) og tiden fra datoen for inklusion til datoen for dødsfald uanset årsag for inkluderede patienter (N=167).	
⁵	Kan ikke estimeres.	

Blandt de 41 patienter, der opnåede CR, havde 16 patienter i starten en samlet sygdomsrespons af PR, som med tiden blev forbedret til CR; de fleste patienter (13/16) opnåede overgang fra PR til CR i løbet af 6 måneder efter infusion af tisagenlecleucel. ORR var konsistent på tværs af undergrupper.

Follikulært lymfom (FL)

Sikkerheden og virkningen af behandling med Kymriah hos voksne patienter med recidiverende eller refraktært (r/r) follikulært lymfom (FL) blev vurderet i et åbent, enkeltarms fase II-multicenterstudie (E2202, N=97).

Det pivotale studie E2202 (ELARA) inkluderede patienter, som var refraktære for eller recidiverede inden for 6 måneder efter endt behandling med en anden eller senere systemisk behandlingslinje (herunder et anti-CD20-antistof og et alkylende stof), som recidiverede under eller inden for 6 måneder efter endt behandling med anti-CD20-antistof-vedligeholdelsesbehandling efter mindst to behandlingslinjer eller recidiverede efter autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Studiet ekskluderede patienter med aktive eller alvorlige infektioner, transformeret lymfom eller andre aggressive lymfomer, herunder patienter med FL grad 3b, patienter, som tidligere havde fået allogent HSCT, eller patienter, som havde sygdom med aktiv CNS-involvering.

Ud af 98 patienter, som blev inkluderet og gennemgik leukaferese, fik 97 patienter infusion med Kymriah. Én patient opnåede komplet respons før infusionen, hvilket blev tilskrevet patientens tidligere sidste behandlingslinje, og patienten blev efterfølgende taget ud af studiet efter lægens beslutning forud for infusionen. Alle patienter fik leukaferese-produkter indsamlet og kryopræserved forud for eller under indtrædelsen i studiet. Alle inkluderede patienter fik Kymriah. Medianvarigheden for opfølgning i studiet, defineret som tiden fra Kymriah-infusion til datoen for afslutning eller ophør af opfølgning inden data-skæringsdatoen, var 18,6 måneder (interval: 1,8-29,9). Mediantiden fra infusion af Kymriah til data-skæringsdatoen var 20,8 måneder (interval: 14,4-29,9). Studiet er fortsat i gang.

Ud af de 97 patienter, der fik infusion med Kymriah, havde 94 patienter målbar sygdom ved *baseline* i henhold til en uafhængig komite til gennemgang af data (IRC) og er inkluderet i virkningsanalysesættet (EAS).

De vigtigste *baseline*-oplysninger for den inkluderede population og EAS er vist i tabel 7. Omtrent halvdelen af patienterne (44/94; 47 %) fik brobyggende behandling for sygdomsstabilisering mellem leukaferese og administration af Kymriah, og alle patienter fik lymfodepleterende kemoterapi. For alle infunderede patienter blev Kymriah administreret som en intravenøs enkelt-dosisinfusion på et kvalificeret behandlingscenter, enten som indlagt eller som ambulans patient (18 %).

Tabel 7 Studie E2202: Baseline-oplysninger på tværs af inkluderede og EAS patientpopulationer

	Inkluderede N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Alder (år)		
Middelværdi (standardafvigelse)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Median (minimal – maksimal)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Aldersgruppe (år) – n (%)		
<65 år	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 år	24 (24,5)	24 (25,5)
Køn – n (%)		
Mænd	65 (66,3)	64 (68,1)
Kvinder	33 (33,7)	30 (31,9)
Sygdom i stadie III/IV ved inklusion i studiet – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Høj FLIPI-score¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Massiv sygdom ved baseline² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Antal tidligere antineoplastiske behandlingslinjer – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Median (minimal – maksimal)	4,0 (2,0-13,0)	4,0 (2,0-13,0)
Sygdomsstatus – n (%)		
Refraktær for sidste behandlingslinje	76 (77,6)	74 (78,7)
Recidiverende for sidste behandlingslinje	17 (17,3)	17 (18,1)
Dobbelt-refraktær³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Sygdomsprogression inden for 24 måneder (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Tidligere hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Tidligere PI3K-hæmmer – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Infunderede patienter, som havde målbar sygdom ved baseline vurderet af en uafhængig komite til gennemgang af data (IRC) og er inkluderet i virkningsanalysesættet.</p> <p>¹ FLIPI omfatter 5 mærkede prognostiske faktorer; FLIPI = sum (hvor prognostisk faktor = "Ja"); lav: 0-1 kriterier opfyldt; intermediær: 2 kriterier opfyldt; høj: 3 eller flere opfyldt.</p> <p>² Massiv sygdom defineret i henhold til IRC som billeddiagnostik, der viser en hvilken som helst nodal eller ekstranodal tumormasse på >7 cm i diameter eller med involvering af mindst 3 nodale steder, hver med en diameter >3 cm.</p> <p>³ Dobbelt-refraktær defineres som patienter, der ikke responderede eller recidiverede inden for 6 måneder efter behandling med anti-CD20 og alkylende stoffer, uanset regime.</p> <p>⁴ POD24: Patienter med primær refraktær sygdom eller sygdomsprogression inden for 24 måneder efter påbegyndelse af førstelinjebehandling med anti-CD20 mAb.</p>		

Virkningen blev vurderet gennem det primære endepunkt på den komplette responsrate (CRR), registreret fra infusion til progredierende sygdom eller påbegyndelse af ny behandling. CRR blev bestemt af IRC baseret på Lugano-klassifikationskriterier (Cheson 2014). Sekundære endepunkter omfattede samlet responsrate (ORR), varighed af respons (DOR), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Mediantiden fra inklusion til infusion var 46 dage (interval: 23 til 127). Den første sygdomsvurdering var planlagt til at blive udført 3 måneder efter infusionen.

Tabel 8 Studie E2202: Effektræsultater hos voksne patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) efter to eller flere behandlingslinjer

	Inkluderede patienter N=98	EAS patienter* N=94
Komplet responsrate (CRR)¹ iht. IRC		
n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
95 % CI	(58,2; 77,4)	(58,8; 78,3)
Samlet responsrate (ORR)² iht. IRC		
n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Varighed af respons (DOR)³ iht. IRC	N=84	N=81
Median (måneder) (95 % CI)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% hændelsesfri sandsynlighed efter 9 måneder (95 % CI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
CI=Konfidensinterval, NE=Kan ikke estimeres		
* Infunderede patienter, som havde målbar sygdom ved <i>baseline</i> vurderet af en uafhængig komite til gennemgang af data (IRC) og er inkluderet i virkningsanalysen.		
¹ Det primære endepunkt var CRR iht. IRC baseret på Lugano-responskriterier (Cheson 2014) og defineret som andelen af patienter med bedste samlede respons (BOR) af patienter med komplet respons (CR). Den ikke-infunderede patient blev behandlet som ikke-responderende.		
² ORR var defineret som andelen af patienter med et BOR af CR eller partielt respons (PR). Den ikke-infunderede patient blev behandlet som ikke-responderende.		
³ DOR var defineret som tiden fra opnåelse af CR eller PR til recidiv eller dødsfald som følge af FL, alt efter hvad der forekom først.		

Alle responderende patienter havde opnået deres første respons (CR eller PR) ved den første sygdomsvurdering udført 3 måneder efter infusion. Af de 65 patienter, som i sidste ende opnåede CR, havde 15 patienter (16 %) indledningsvist haft PR. Størstedelen af patienterne konverterede fra PR til CR inden for 6 måneder efter infusion. Ingen af de patienter, der fik infusionen af Kymriah, fik en transplantation, mens de havde respons (CR eller PR).

Sandsynligheden for, at en patient vedblev at have respons (DOR) ≥ 9 måneder, var 76 % (95 % CI: 64,9; 84,3), mens sandsynligheden for, at en patient, som opnåede CR, vedblev at have respons ≥ 9 måneder, var 87 % (95 % CI: 75,6; 93,3).

Undergruppeanalyser viste en generelt konsistent CRR på tværs af alle undergrupper, herunder følgende prognostiske undergrupper med høj risiko: høj FLIPI-score (CRR på 63 %), tidligere HSCT (CRR på 66 %), POD24 (CRR på 59 %) og dobbelt-refraktæritet (CRR på 66 %).

Særlige populationer

Der er ikke nok data til at bestemme, om der er forskel i effekten eller sikkerheden mellem forskellige aldersundergrupper, selvom de kliniske fordele og sikkerhedserfaringen hos ældre patienter med DLBCL og FL over 65 år (23 % og 24,7 % af studiepopulationen for henholdsvis DLBCL og FL) var sammenlignelig med den samlede population.

Pædiatrisk population

Studie B2401

Et observationsstudie (B2401) blev gennemført for at indsamle langtidssikkerheds- og effektdata fra patienter infunderet med tisagenlecleucel fra registre fra *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) og fra *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Studiet omfattede 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pædiatriske patienter og unge voksne patienter med r/r B-celle ALL på tidspunktet for data-skæringsdatoen. Fremstilling af Kymriah til patienter under 3 år og med lav vægt var mulig; 43 patienter (CIBMTR: 40; EBMT: 3) var under 3 år på tidspunktet for infusion. Den mediane tid fra Kymriah infusion til data-skæringsdatoen for pædiatriske og unge voksne patienter med r/r B-celle ALL var 11,8 måneder for CIBMTR og 9,0 måneder for EBMT.

Blandt patienterne under 3 år inkluderet i datasæt for effekt (n=33), CR (inkl. CRi) som BOR blev rapporteret hos 26 patienter (78,8 %) (95% CI: 61,1; 91,0), og alle 15 patienter i CR (inkl. CRi) og med rapporteret MRD data, var MRD-negative i opfølgningen. Den estimerede DOR rate ved 12 måneder var 62,7 % (95 % CI: 35,0; 81,3).

Den overordnede sikkerhedserfaring hos patienter under 3 år med r/r B-celle ALL var generelt i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tisagenlecleucel.

Studie C2202

Et fase II studie (C2202, BIANCA) hvor tisagenlecleucel blev givet som infusion hos 33 patienter med recidiverende eller refraktært moden B-celle non-Hodgkin-lymfom (NHL) hos børn og unge. Ud af de 33 patienter der fik tisagenlecleucel med infusion, havde 28 patienter (24 patienter i alderen 3-17 år og 4 patienter i alderen 20-22 år) målbar sygdom før infusion og er inkluderet i effektanalysen (EAS).

EAS inkluderede patienter med Burkitt lymfom (n=15), diffust storcellet B-celle lymfom (n=8), primært mediastinal B-celle lymfom (n=3) grå-zone lymfom (n=1) og høj-grads lymfom med MYC og BCL2-omlejring (n=1). Blandt disse patienter var medianalderen 14,0 år (område: 3 til 22), 9 (32,1 %) var hunkøn og 19 (67,9 %) var hankøn. Mediantallet af antallet af tidligere behandlingslinjer var 1 (område:1-3), 17,9 % af patienter havde en tidligere hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Alle patienter undtagen en (96,4 %) modtog bridging kemoterapi mens de ventede på tisagenlecleucel. Patienterne modtog den godkendte dosis af tisagenlecleucel for den pædiatriske ALL indikation.

Resultater i EAS viste en ORR på 32,1 % (95 % CI: 15,9, 54,4) med en CR på 7,1 %.

Undergruppeanalyser antydede en lavere ORR hos patienter med Burkitt lymfom (20 %, 95 % CI 4,3, 48,1) sammenlignet med patienter med diffust storcellet B-celle lymfom (37,5 %, 95 % CI: 8,5, 75,5) eller andre diagnoser inkluderet i studiet (60,0 %, 95 % CI: 14,7, 94,7).

Den samlede sikkerhedserfaring hos pædiatriske og unge voksne patienter med CD19+r/r moden B-celle NHL som fik tisagenlecleucel som infusion i studie C2202, var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for tisagenlecleucel. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedssignaler.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Kymriah i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med B-celle lymfoblastær leukæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter infusion af Kymriah hos pædiatriske og unge voksne r/r B-celle ALL, r/r DLBCL og r/r FL patienter udviste tisagenlecleucel typisk en hurtig initial ekspansion efterfulgt af et langsommere biekspontielt fald. Høj individuel variabilitet var forbundet med *in vivo* eksponeringsmåleenhederne (AUC_{0-28d} og C_{max}) på tværs af alle indikationer.

Cellulær kinetik hos pædiatriske og unge voksne patienter med B-celle ALL

I tabel 9 nedenfor er der givet en opsummering af cellulære kinetiske parametre for tisagenlecleucel hos pædiatriske og unge voksne patienter med B-celle ALL. Den maksimale ekspansion (C_{max}) var cirka 1,6 gange højere hos CR-/CRi-patienter (n=103) sammenlignet med ikke-responderende (NR) patienter (n=10) målt ved qPCR. Forsinket eller lavere ekspansion blev observeret hos NR patienter sammenlignet med CR/Cri patienter.

Tabel 9 Cellulære kinetiske parametre for tisagenlecleucel hos pædiatriske og unge voksne r/r B-celle ALL patienter (studie B2202 og B2205J)

Parameter	Opsummerende statistik	Responderende patienter (CR/CRi) N=105	Ikke-responderende patienter (NR) N=12
C_{max} (kopier/ μ g)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (dag)	Median [min;maks], n	9,83 [5,70;27,8], 103	20,1 [12,6;62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopier/ μ g*dag)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (dag)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{sidst}	Median [min; maks], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Cellulær kinetik hos voksne patienter med DLBCL

I tabel 10 nedenfor er der givet en opsummering af cellulære kinetiske parametre for tisagenlecleucel hos DLBCL patienter.

Tabel 10 Cellulære kinetiske parametre for tisagenlecleucel hos r/r DLBCL patienter

Parameter	Opsummerende statistik	Responderende patienter (CR og PR) N=43	Ikke-responderende patienter (SD/PD/ukendt) N=72
C_{max} (kopier/ μ g)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T_{max} (dag)	Median [min;maks], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC_{0-28d} (kopier/ μ g*dag)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (dag)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T_{sidst}	Median [min; maks], n	551 [17,1; 1.030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Cellulær kinetik hos FL patienter

I tabel 11 nedenfor er der givet en opsummering af cellulære kinetiske parametre for tisagenlecleucel hos FL patienter med bedste samlede respons.

Den geometriske AUC_{0-28d} - middelværdi af responderende patienter var 2,9 gange højere sammenlignet med ikke-responderende patienter, mens den geometriske C_{max} -middelværdi var 2,1 gange højere hos responderende patienter sammenlignet med ikke-responderende patienter.

Table 11 Cellulære kinetiske parametre for tisagenlecleucel hos r/r FL patienter

Parameter	Opsummerende statistik	Responderende patienter (CR and PR) N=81	Ikke-responderende patients (SD/PD) N=12
C_{max} (kopier/ μ g)	Geometriske middelværdi (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T_{max} (dag)	Median [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (kopier/ μ g*dag)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
$T_{1/2}$ (dag)	Geometrisk middelværdi (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (dag)	Median [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biodistribution

Hos pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter har tisagenlecleucel vist sig at være til stede i blodet og knoglemarven i mere end 2 år. Blod/knoglemarv-fordelingen af tisagenlecleucel i knoglemarven var 47,2 % af det, der var til stede i blodet, ved dag 28, mens det ved måned 3 og 6 fordeler sig med henholdsvis 68,3 % og 69 % (Studierne B2202 og B2205J). Tisagenlecleucel fordeles også til cerebrospinalvæsken hos pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter (studie B2101J) og persisterer i den i op til 1 år.

Hos voksne DLBCL patienter (studie C2201) er tisagenlecleucel blevet påvist i op til 3 år i perifert blod og op til måned 9 i knoglemarven for patienter med komplet respons. Blod/knoglemarv-fordelingen i knoglemarven var næsten 70 % af det, der var til stede i blodet, ved dag 28 og 50 % ved måned 3 hos både responderende og ikke-responderende patienter.

Hos voksne FL patienter (studie E2202) er tisagenlecleucel blevet påvist i op til 18 måneder i perifert blod og op til måned 3 i knoglemarven for patienter med komplet respons. Blod/knoglemarv-fordelingen i knoglemarven var næsten 54 % af det, der var til stede i blodet ved måned 3 hos både responderende og ikke-responderende patienter.

Elimination

Kymriahs elimineringsprofil omfatter et biekspontielt fald i perifert blod og knoglemarv.

Linearitet/non-linearitet

AUC_{0-28d} og C_{max} hænger tilsyneladende ikke sammen med dosis.

Særlige populationer

Ældre

Scatter-plot af cellulære kinetiske parametre *versus* alder (22 til 76 år hos DLBCL patienter og 29 til 73 år hos FL patienter) viste ingen relevant sammenhæng mellem cellulære kinetiske parametre (AUC_{0-28d} og C_{max}) og alder.

Køn

Køn er ikke blevet identificeret som et signifikant karakteristikum, der influerer på ekspansion af tisagenlecleucel hos B-celle ALL, DLBCL og FL patienter. Kønsfordelingen af patienter, der fik Kymriah, var 43 % kvindelige og 57 % mandlige patienter i studie B2202 og 38 % kvindelige og 62 % mandlige patienter i studie C2201 og i Studie E2202 fik 34 % kvindelige patienter og 66 % mandlige patienter Kymriah. Yderligere blev den geometriske middelværdi af eksponeringsparametre (C_{max} og AUC_{0-28d}) i studie E2202 påvist at være henholdsvis 111 % og 106 % højere hos kvindelige patienter sammenlignet med mandlige patienter, selvom fortolkningen på forøgelsen i sammenhæng med køn er svær på grund af overlappende intervaller og høj individuel variabilitet.

Race/etnicitet

Der er begrænset dokumentation vedrørende indvirkning af race/etnicitet på ekspansionen af Kymriah hos pædiatriske og unge voksne ALL, DLBCL og FL patienter. I studie B2202 var der 73,4 % kaukasiere, 12,7 % asiater og 13,9 % patienter af anden etnisk oprindelse. I studie C2201 var der 85 % kaukasiere, 9 % asiater, 4 % sorte eller afroamerikanere og 3 patienter (3 %) af ukendt race. I studie E2202 var der 75 % kaukasiere, 13 % asiater, 1 % sorte eller afroamerikanske patienter og 10 % af ukendt race.

Legemsvægt

Hos ALL, DLBCL og FL patienter viste scatter-plot af qPCR cellulære kinetiske parametre *versus* vægt ingen tilsyneladende sammenhæng mellem cellulære kinetiske parametre og vægt på tværs af vægtintervallerne (ALL; 14,4 til 137 kg; DLBCL: 38,4 til 186,7 kg; FL: 44,3 til 127,7 kg).

Tidligere transplantation

Tidligere transplantation havde ingen indvirkning på ekspansionen/persistensen af Kymriah hos hverken pædiatriske og unge voksne B-celle ALL patienter, voksne DLBCL eller voksne FL patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-klinisk sikkerhedsvurdering af Kymriah omhandlede sikkerhedsspørgsmål vedrørende potentiel ukontrolleret cellevekst af transducerede T-celler *in vitro* og *in vivo* såvel som dosisrelateret toksicitet, biodistribution og persistens. Der blev ikke identificeret sådanne risici på baggrund af disse studier.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Genotoksicitetsanalyser og karcinogenicitetsstudier hos gnavere er ikke hensigtsmæssige til vurdering af risikoen for insertionsmutagenese for behandlingsprodukter med genetisk modificerede celler. Der findes ingen andre fyldestgørende dyremodeller.

In vitro-ekspansionsstudier med CAR-positive T-celler (Kymriah) fra raske donorer og patienter viste ingen tegn på transformation og/eller immortalisation af T-celler. *In vivo*-studier hos immunkompromitterede mus viste ingen tegn på abnorm cellevekst eller tegn på klonal celleekspansion i op til 7 måneder, hvilket er den længste relevante observationsperiode for immunkompromitterede musemodeller. En genomisk analyse af den lentivirale vektors insertionssted blev udført på Kymriah-produkter fra 14 individuelle donorer (12 patienter og 2 raske frivillige). Der var ingen tegn på foretrukken integration nær gener, som kunne give anledning til bekymring, eller foretrukken udvækst af celler med integrationssteder, som kunne give anledning til bekymring.

Reproduktionstoksicitet

Der blev ikke udført prækliniske studier af reproduktionssikkerhed, da der ikke findes nogen fyldestgørende dyremodel.

Studier hos unge dyr

Der blev ikke udført toksicitetsstudier hos unge dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Glucose
Natriumchlorid
Human albuminopløsning
Dextran 40 til injektion
Dimethylsulfoxid
Natriumgluconat
Natriumacetat
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid
Natrium-N-acetyltryptophan
Natriumcaprylat
Aluminium
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

9 måneder.

Lægemidlet bør administreres umiddelbart efter optøning. Efter optøning bør produktet opbevares ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) og infunderes inden for 30 minutter for at bevare maksimal levedygtighed, herunder medregnet afbrydelser under infusion.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Kymriah skal opbevares og transporteres ved temperaturer ≤ -120 °C, fx i en beholder til kryogen opbevaring i dampfasen af flydende nitrogen og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre, at der er levedygtige celler til rådighed til patientadministration. Optøet lægemiddel bør ikke genfryses.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Ethylenvinylacetat (EVA)-infusionsposer med polyvinylchlorid (PVC)-slinger og en luer-spids-sammenkobler lukket med en luer-lock-hætte, der indeholder enten 10-30 ml (50 ml pose) eller 30-50 ml (250 ml pose) celledispersion.

Hver infusionspose er placeret i et beskyttende lag (ekstra) emballage.

En individuel behandling består af 1 eller flere infusionsposer.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Kymriah skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Kymriah, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Klargøring inden administration

Før administration skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientoplysninger på Kymriah-infusionsposerne og den medfølgende dokumentation. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på den batchspecifikke dokumentation, der følger med lægemidlet.

Tidspunktet for optøning af Kymriah og infusion skal koordineres. Infusionens starttidspunkt skal bekræftes på forhånd og justeres i forhold til optøning, så Kymriah er klar til infusion, når modtageren er klar. Når Kymriah er blevet optøet og har stuetemperatur (20 °C - 25 °C), skal det infunderes inden for 30 minutter for at opretholde maksimal produktlevedygtighed, inklusive alle afbrydelser under infusionen.

Inspektion og optøning af infusionsposen(erne)

Produktet må ikke optøs før det er klar til at blive brugt.

Infusionsposen skal placeres inden i en anden steril pose under optøning for at beskytte portene fra kontaminering, og for at undgå spild, i det usandsynlige tilfælde at posen lækker. Kymriah skal optøs ved 37 °C ved brug af enten et vandbad eller en tør optøningsmetode, indtil der ikke er synlig is i infusionsposen. Posen skal straks fjernes fra optøningsudstyret og opbevares ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) indtil infusion. Hvis behandlingsdosen består af mere end en infusionspose (antallet af poser, der udgør én dosis, fremgår af batchcertifikatet), skal den næste pose først optøs, når den foregående pose er blevet infunderet.

Der må ikke manipuleres med Kymriah. For eksempel må Kymriah ikke vaskes (blive centrifugeret fra og opslæmmet i nye medier) forud for infusion.

Infusionsposen bør inspiceres for brud og revner inden optøning. Hvis infusionsposen ser ud til at være beskadiget eller lække, bør den ikke bruges og skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

Administration

Kymriah intravenøs infusion skal administreres af sundhedspersonale med erfaring i immunsupprimerede patienter, som er forberedt på at håndtere anafylaksi. I tilfælde af cytokinfrivelsessyndrom (CRS) skal mindst én dosis tocilizumab pr. patient og nødudstyr være til rådighed inden infusion. Hospitalerne skal have adgang til yderligere doser tocilizumab inden for 8 timer. I undtagelsestilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt på grund af en mangelsituation, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs mangelkatalog, skal det sikres, at der er egnede alternative foranstaltninger til behandling af cytokinfrivelsessyndrom på stedet.

Patientens identitet skal stemme overens med patientidentifikatorerne på infusionsposen. Kymriah er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter.

Kymriah skal administreres som en intravenøs infusion gennem en latexfri intravenøs slange uden leukocytdepleterende filter ved ca. 10 til 20 ml pr. minut via tyngdekraftsflow. Alt indhold i infusionsposen/-poserne skal infunderes. Steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion skal anvendes til at prime slangen før infusion og til at skylle den efter infusion. Når det fulde volumen af Kymriah er blevet infunderet, skal infusionsposen skylles med 10 til 30 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion ved tilbagepriming for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes i patienten.

Hvis den mængde Kymriah, der skal administreres, er ≤ 20 ml, kan intravenøst push anvendes som alternativ administrationsmetode.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Kymriah, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Kymriah (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1297/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2018

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
USA

Novartis Pharma Stein AG
Novartis Technical Operations Schweiz
Stein Cell and Gene Therapy,
Schaffhauserstrasse
4332 Stein
Schweiz

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Frankrig

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Nøgleelementer

Tilgængeligheden af tocilizumab og stedets kvalifikation

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre, at hospitaler og deres tilknyttede centre, som dispenserer Kymriah, er kvalificerede i overensstemmelse med det aftalte kontrollerede distributionsprogram ved at:

- sikre, at stedet har øjeblikkelig adgang til én dosis tocilizumab til hver patient før Kymriah-infusion. Behandlingscenteret skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt på grund af mangel, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over lægemiddelmangel, vil indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS er tilgængelige på stedet i stedet for tocilizumab.
- sikre, at det sundhedspersonale (HCP), der er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført uddannelsesprogrammet.

Uddannelsesprogram

Forud for lanceringen af Kymriah i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enige med den nationale myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale.

Uddannelsesprogram til læger og sundhedspersonale

I hvert medlemsland hvor Kymriah er markedsført, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle læger og sundhedspersonale som ordinerer, dispenserer og administrerer Kymriah modtager et vejledningsdokument til at:

- lette identifikationen af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger
- lette håndteringen af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger
- sikre tilstrækkelig monitorering af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger
- lette videregivelsen af alle relevante oplysninger til patienter
- sikre, at bivirkninger bliver indberettet tilstrækkeligt og på passende vis
- sikre, at detaljerede instruktioner om optøningsproceduren er givet
- sikre, at stedet har tocilizumab tilgængelig til hver patient før patienten behandles; i det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt på grund af en mangel, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over lægemiddelmangel, skal passende foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige før infusion.

Uddannelsesmateriale til patienter

Til at informere og forklare patienter om:

- risikoen for CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, som er forbundet med Kymriah
- behovet for straks at rapportere af symptomer til deres behandlende læge
- behovet for at blive i nærheden af stedet, hvor Kymriah blev givet i mindst 4 uger efter infusion af Kymriah
- behovet for altid at bære patientinformationskortet på sig

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): For en yderligere karakterisering af sikkerheden – inklusive langtidsdata for sikkerheden – for Kymriah, skal ansøgeren gennemføre og indsende et studie baseret på data fra et sygdomsregister hos ALL og DLBCL patienter.	Opdaterede rapporter: Årlige sikkerhedsrapporter og 5-årige interimrapporter Endelig rapport af studieresultaterne: December 2038
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For en yderligere karakterisering af langtidsdata for effekten og sikkerheden af Kymriah hos recidiverende/refraktær DLBCL, skal ansøgeren indsende den endelige CSR inklusive 5 års opfølgning fra studie C2201.	Endelig CSR: August 2023
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For en yderligere karakterisering af langtidsdata for effekten og sikkerheden af Kymriah hos recidiverende/refraktær DLBCL, skal ansøgeren indsende den endelige samlede overlevelse resultaterne for studie CCTL019H2301 – et åbent, fase III-studie med Kymriah <i>versus</i> standardbehandling hos voksne patienter med recidiverende eller refraktær, aggressiv B-celle non-Hodgkin-lymfom.	Marts 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

LABEL TIL INFUSIONSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celler, infusionsvæske, dispersion
tisagenlecleucel (CAR+ levende T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane T-celler genetisk modificerede *ex vivo* ved brug af en lentiviral vektor, som koder for en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR).

Indeholder $1,2 \times 10^6$ til 6×10^8 CAR+ levende T-celler.

Indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: glucose, natriumchlorid, human albuminopløsning, dextran 40 til parenteral anvendelse, dimethylsulfoxid, natriumgluconat, natriumacetat, kaliumchlorid, magnesiumchlorid, natrium-N-acetyltryptophan, natriumcaprylat, aluminium, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

10 ml - 50 ml pr. pose.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse

Anvend ikke leukocytfilter.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres ved temperaturer ≤ -120 °C; produktet må ikke optøes, før det skal anvendes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Navn:
Fødselsdato:
Aph ID/DIN:
Batch:
Pose x

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten eller plejepersonalet

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celler infusionsvæske, dispersion tisagenlecleucel (CAR+ levende T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn) får behandling med dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen vil udlevere et patientkort til dig. Læs det grundigt, og følg dets instruktioner.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Informationen i denne indlægsseddel er til dig eller dit barn – men i indlægssedlen vil der blot stå “du”.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Kymriah
3. Sådan gives Kymriah
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Kymriah er

Kymriah, der også kaldes tisagenlecleucel, er fremstillet af nogle af dine egne hvide blodlegemer, der kaldes T-celler. T-celler er vigtige for, at dit immunforsvar (kroppens forsvarsmekanisme) kan fungere, som det skal.

Virkning

T-cellerne tages fra dit blod og der indsættes et nyt gen i T-cellerne, så de kan angribe kræftcellerne i din krop. Når Kymriah ved infusionen kommer ind i dit blod, vil de modificerede T-celler finde og dræbe kræftcellerne.

Anvendelse

Kymriah anvendes til behandling af:

- **B-celle akut lymfoblastær leukæmi (B-celle ALL)** – en form for kræft, der rammer visse andre typer hvide blodlegemer. Lægemidlet kan anvendes til børn og unge voksne til og med 25 år med denne kræftform, når den ikke har reageret på tidligere behandling, er vendt tilbage to eller flere gange, eller er vendt tilbage efter en stamcelletransplantation.
- **Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)** – en form for kræft, der rammer visse typer hvide blodlegemer, for det meste i lymfeknuderne. Lægemidlet kan anvendes til voksne (18 år og derover) med denne kræftform, når den er vendt tilbage eller ikke har reageret efter to eller flere tidligere behandlinger.
- **Folikulær lymfom (FL)** – en form for kræft, der rammer visse typer hvide blodlegemer, kaldet lymfocytter, for det meste i lymfeknuderne. Lægemidlet kan anvendes til voksne (18 år og derover) med denne kræftform, når den er vendt tilbage eller ikke har reageret efter to eller flere tidligere behandlinger.

Tal med lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan Kymriah virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Kymriah

Du må ikke få Kymriah:

- hvis du er allergisk over for et eller flere af indholdsstofferne i Kymriah (angivet i punkt 6). Spørg lægen til råds, hvis du tror, at du kan være allergisk.
- hvis du ikke kan få en behandling kaldet lymfodepleterende kemoterapi, som nedsætter antallet af hvide blodlegemer i dit blod.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kymriah er fremstillet af dine egne hvide blodlegemer og må kun gives til dig.

Du vil blive bedt om at indgå i et register i mindst 15 år for bedre at kunne forstå langtidseffekterne af Kymriah.

Før du får behandling med Kymriah, skal du fortælle det til lægen, hvis:

- Du har fået en stamcelletransplantation i løbet af de sidste 4 måneder. Din læge vil kontrollere, om du har tegn eller symptomer på *graft-versus-host*-sygdom. Dette sker, når transplanterede celler angriber din krop og forårsager symptomer som udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring.
- Du har lunge-, hjerte- eller blodtryksproblemer (lavt eller højt blodtryk).
- Du bemærker, at symptomerne på din cancer bliver værre. Hvis du har leukæmi, kan det betyde feber, svaghed, blødende tandkød, blå mærker. Hvis du har lymfom, kan det betyde uforklarlig feber, svaghed, nattesved, pludseligt vægttab.
- Du har en infektion. Infektionen vil blive behandlet, før infusionen af Kymriah.
- Du har haft hepatitis B, hepatitis C eller humant immundefektvirus (hiv) infektion.
- Du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid (se afsnittene "Graviditet og amning" og "Prævention for kvinder og mænd" nedenfor).
- Du har fået en vaccination inden for de sidste 6 uger eller planlægger at få en inden for nogle måneder.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så tal med lægen, før du får behandling med Kymriah.

Undersøgelser og overvågning

Før du får behandling med Kymriah, vil lægen:

- Undersøge dine lunger, dit hjerte og dit blodtryk.
- Se efter tegn på infektion; alle eventuelle infektioner vil blive behandlet, før du får Kymriah.
- Undersøge, om dit lymfom eller din leukæmi forværres.
- Se efter tegn på *graft-versus-host*-sygdom, som kan opstå efter en transplantation.
- Undersøge dit blod for urinsyre, og måle hvor mange kræftceller der er i dit blod. Dette vil vise, om der er sandsynlighed for, at du udvikler en tilstand, som kaldes tumorlysesyndrom. Du vil få lægemidler, der kan hjælpe med at forebygge tilstanden.
- Undersøge for hepatitis B, hepatitis C eller hiv-infektion.

Efter du har fået Kymriah

Fortæl det straks til din læge eller sygeplejerske, hvis du har noget af følgende:

- Feber, som kan være et symptom på en infektion. Din læge vil regelmæssigt måle dine blodtal, da antallet af blodceller og andre blodkomponenter kan falde.
- Målt din temperatur to gange daglig i 3-4 uger efter behandling med Kymriah. Hvis din temperatur er forhøjet, skal du straks tale med din læge.
- Udtalt træthed, svaghed og stakåndethed, som kan være symptomer på mangel af røde blodlegemer.
- Lettere ved at få blødninger og blå mærker, som kan være symptomer på lavt antal celler i blodet kaldet blodplader.

Der kan være en påvirkning af resultaterne af nogle typer hiv-tests – tal med lægen om dette.

Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine blodtal, efter du har fået Kymriah, da du kan opleve en reduktion i antallet af blodlegemer og andre blodkomponenter.

Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler.

Børn og unge

- Der er begrænsede erfaringer med Kymriah hos pædiatriske patienter under 3 år.
- Kymriah anbefales ikke anvendt til børn og unge under 18 år til behandling af DLBCL. Dette skyldes, at der er begrænset erfaring med behandling af non-Hodgkin lymfom hos denne aldersgruppe.
- Kymriah bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år til behandling af FL. Dette skyldes, at Kymriah ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Kymriah

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, der er købt uden recept. Grunden er, at andre lægemidler kan påvirke, hvordan Kymriah virker.

Det er især vigtigt, at du ikke får en bestemt type vaccine, kaldet en levende vaccine:

- inden for 6 uger før du får det korte forløb med kemoterapi (kaldet lymfodepleterende kemoterapi), for at forberede din krop til Kymriah-cellerne.
- under behandlingen med Kymriah.
- efter behandlingen, mens immunforsvaret bliver genoprettet.

Tal med lægen, hvis du skal have vaccinationer.

Før du får Kymriah, skal du fortælle din læge eller sygeplejerske, hvis du tager andet medicin, der kan svække dit immunforsvar, såsom kortikosteroider, da denne medicin kan påvirke virkningen af Kymriah.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får behandling med dette lægemiddel. Grunden er, at Kymriahs virkning hos gravide eller ammende kvinder ikke kendes, og det kan måske skade dit ufødte barn eller dit nyfødte barn/spædbarn.

- Hvis du bliver gravid eller tror, at du er gravid efter behandling med Kymriah, skal du kontakte lægen med det samme.
- Du skal have taget en graviditetstest, før behandlingen starter. Kymriah bør kun gives, hvis resultatet viser, at du ikke er gravid.

Prævention for kvinder og mænd

Drøft graviditet med din læge, hvis du har fået Kymriah.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle personer kan føle sig forvirret, have problemer, såsom ændret eller nedsat bevidsthedsniveau, forvirring og krampeanfald (kramper), efter Kymriah er blevet givet. Derfor må du ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i aktiviteter, der kræver, at du er opmærksom i 8 uger efter infusionen.

Kymriah indeholder natrium, dimethylsulfoxid (DMSO), dextran 40 og kalium

Dette lægemiddel indeholder 24,3 til 121,5 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hver dosis. Dette svarer til 1 til 6 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder dextran 40 og DMSO (substanser som bruges til at bevare frosne celler) som begge nogen gange kan give allergiske reaktioner. Du skal observeres tæt under infusionsperioden.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium per dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

3. Sådan gives Kymriah

Det vil altid være en læge på en kvalificeret hospitalsenhed, der giver dig Kymriah.

Blodgivning til fremstilling af Kymriah

Kymriah fremstilles af dine egne hvide blodlegemer.

- Lægen vil udtage noget af dit blod gennem et kateter, der er anlagt i din vene (en procedure, som kaldes leukaferese). Nogle af dine hvide blodlegemer udskilles fra dit blod, og resten af dit blod returneres til din vene. Dette kan tage 3 til 6 timer, og det kan være nødvendigt at gentage proceduren.
- Dine hvide blodlegemer fryses ned og sendes afsted til fremstilling af Kymriah. Det tager normalt omkring 3 til 4 uger at fremstille Kymriah, men fremstillingstiden kan variere.
- Kymriah er en behandling, der er fremstillet specielt til dig.
- For at forberede din krop inden du får Kymriah, kan lægen i nogle få dage give dig en form for behandling, der kaldes lymfodepleterende kemoterapi.

Behandling af din kræft mens Kymriah fremstilles

Mens du venter på, at Kymriah bliver fremstillet, kan det være, at dit lymfom eller din leukæmi forværres, og din læge kan beslutte at anvende en supplerende behandling (kaldes for "brobyggende behandling") for at stabilisere din kræft ved at stoppe nye kræftceller i at udvikle sig. Denne behandling kan medføre bivirkninger, og disse kan være alvorlige eller livstruende. Din læge vil fortælle dig om de potentielle bivirkninger ved denne behandling.

Andre lægemidler, der gives umiddelbart før behandling med Kymriah

Inden for 30 til 60 minutter før du får Kymriah, vil du måske få andre lægemidler. Dette er for at forebygge infusionsreaktioner og feber. Disse andre lægemidler kan omfatte:

- Paracetamol
- Et antihistamin, fx diphenhydramin.

Sådan gives Kymriah

- Lægen vil kontrollere, at oplysningerne om din identitet på Kymriah-infusionsposen stemmer overens med, hvem du er.
- Lægen vil give dig Kymriah ved infusion, hvilket betyder, at det vil blive givet som et drop gennem et rør i din blodåre. Dette tager normalt mindre end 1 time. Under infusionen vil din læge tjekke, om du har svært ved at trække vejret eller er svimmel (mulige tegn på en allergisk reaktion).
- Kymriah er en engangsbehandling.

Når Kymriah er givet

- Planlæg at opholde dig inden for 2 timers transporttid fra hospitalet, hvor du blev behandlet, i mindst 4 uger efter at du har fået Kymriah. Din læge vil anbefale, at du kommer ind på hospitalet dagligt i mindst 10 dage og vil vurdere, om du har behov for at blive indlagt på hospitalet i de første 10 dage efter infusionen. Dette vil gøre det muligt for lægen at holde øje med, om din behandling virker og hjælpe dig, hvis du får bivirkninger.

Hvis du glemmer en aftale

Hvis du glemmer en aftale, ring hurtigst muligt til lægen eller behandlingscentret for at aftale en ny tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det omgående til lægen, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, efter infusion med Kymriah. De forekommer som regel inden for de første 8 uger efter infusionen, men kan også forekomme senere:

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- høj feber og kuldegysninger. Disse kan være symptomer på en alvorlig tilstand, der hedder cytokinfrigivelsessyndrom, som kan være livstruende eller dødelig. Andre symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom er åndedrætsbesvær, kvalme, opkastning, diarré, tab af appetit, træthed, muskelsmerter, ledsmerter, hævelser, lavt blodtryk, hurtig hjerterytme, hovedpine, hjerte-, lunge- og nyresvigt og leverskade. Disse symptomer forekommer næsten altid inden for de første 14 dage efter infusion.
- problemer, som fx ændret tankegang eller nedsat bevidsthed, ændret virkelighedsopfattelse, forvirring, ophidselse, krampeanfald, besvær med at tale og forstå tale, gangbesvær. Disse symptomer kan være tegn på en tilstand kaldet for immuneffektor celleassocieret neurotoksicitet syndrom (ICANS).
- varmfølelse, feber, kuldegysninger, kulderystelser, ondt i halsen eller mundsår – kan være tegn på en infektion. Nogle infektioner kan være livstruende eller dødelige.

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Hurtig nedbrydning af tumorceller, hvilket medfører frigivelse af deres indhold til blodet. Dette kan påvirke funktionen af forskellige organer i kroppen, særligt nyrer, hjerte og nervesystemet (tumorlysesyndrom).

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er listet nedenunder. Hvis nogle af disse bivirkninger bliver kraftige eller alvorlige, skal du straks fortælle dette til din læge.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Bleg hud, svaghed, åndenød på grund af lavt antal røde blodlegemer eller lavt hæmoglobinniveau
- Kraftig eller langtrukken blødning eller dannelse af blå mærker på grund af lavt antal blodplader
- Feber med kritisk lavt antal hvide blodlegemer
- Øget risiko for infektion på grund af abnormt lavt antal hvide blodlegemer
- Hyppige og vedvarende infektioner på grund af fald i antallet af antistoffer i dit blod
- Svækkelse, hjerterytmeforstyrrelser på grund af unormalt lavt niveau af blodsalte, herunder fosfor, kalium
- Højt niveau af leverenzymmer eller kreatinin i blodet, der viser, at din lever eller dine nyrer ikke fungerer normalt
- Forhøjet blodtryk
- Stakåndethed, åndedrætsbesvær, hurtig vejrtrækning
- Hoste
- Mavesmerter, forstoppelse
- Knogle- og rygsmerter
- Hududslæt
- Hævede ankler, lemmer og ansigt

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Feber, utilpashed, forstørret lever, gulfarvning af huden og øjnene, lavt antal blodlegemer på grund af alvorlig immunaktivering
- Svimmelhed eller besvimelse, blussen, udslæt, kløe, feber, åndenød eller opkastning, mavesmerter, diarré på grund af infusionsrelateret reaktion
- Udslæt, kvalme, opkastning, diarré med blodig afføring (mulige symptomer på graft-versus-host sygdom, som er en tilstand, hvor transplanterede celler angriber dine egne celler)
- Smerter i leddene på grund af højt urinsyreniveau
- Unormale blodprøveresultater (højt niveau af: fosfor, kalium, calcium og natrium, fibrin D-dimer, serumferritin; lavt niveau af: et protein i blodet kaldet albumin, natrium, magnesium)
- Krampe, krampeanfald
- Muskelspasmer/kramper på grund af unormalt lavt niveau af blodsalte, herunder calcium.
- Ufrivillige eller ukontrollerede bevægelser
- Ufrivillige rystelser af kroppen, besvær med at skrive, besvær med at udtrykke tanker mundligt, nedsat opmærksomhed, søvnighed
- Prikken eller følelsesløshed, besvær med at bevæge sig på grund af nervebeskadigelse
- Nedsat syn
- Tørst, nedsat vandladning, mørk urin, tør blussende hud, irritabilitet (mulige symptomer på højt niveau af sukker i blodet)
- Vægttab
- Nervesmerter
- Angst, irritabilitet
- Tilstand af svær forvirring
- Søvnproblemer
- Stakåndethed, vejrtrækningsbesvær i liggende stilling, hævelse i fødder eller ben (mulige symptomer på hjertesvigt), hurtig eller uregelmæssig hjerterytme, hjertestop
- Hævelser og smerter på grund af blodpropper
- Hævelse på grund af udsivning af væske fra blodårer til det omkringliggende væv (ødem)
- Oppustethed (udspilet mave), og ubehag på grund af væskeansamling i maven
- Tør mund, ømhed i munden, blødning i munden
- Gul hud og gule øjne på grund af unormalt højt niveau af bilirubin i blodet
- Kløe
- Overdreven svedtendens, nattesved
- Influenza-lignende sygdom
- Multiorgansvigt
- Væske i lungerne
- Tilstoppet næse
- Fejl i blodets størkningsevne (koagulopati, forhøjet international normaliseret ratio, forlænget protrombintid, nedsat fibrinogen i blodet, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Unormale resultater af blodprøver (høje niveauer af magnesium)
- Svaghed eller lammelse i arme og ben eller ansigtet, talebesvær (mulige symptomer på et slagtilfælde som følge af nedsat blodtilførsel)
- Varm eller hurtigt rødme hud
- Hoste med slim eller sommetider blod, feber, åndenød eller vejrtrækningsbesvær
- Besvær med at kontrollere bevægelser

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Besvær med at trække vejret eller svimmelhed (mulige tegn på en allergisk reaktion)
- Svaghed eller følelseløshed i arme eller ben, forværring af synet eller synstab, har faste og irrationelle tanker, der ikke deles med andre, hovedpine, forringet hukommelse eller tankevirksomhed, underlig opførsel

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er kun til læger.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på infusionsposens etiket efter EXP.

Opbevares og transporteres ved temperaturer ≤ -120 °C. Produktet må ikke optøes, før det er klar til brug.

Brug ikke lægemidlet, hvis infusionsposen er beskadiget eller lækker.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kymriah indeholder:

- Aktivt stof: tisagenlecleucel. Hver infusionspose med Kymriah indeholder tisagenlecleucel celledispersion i en batch-afhængig koncentration af autologe T-celler, som er genetisk modificerede til at udtrykke en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). 1 eller flere poser indeholdende i alt $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ levende T-celler.
- Øvrige indholdsstoffer: glucose, natriumchlorid, human albuminopløsning, dextran 40 til parenteral anvendelse, dimethylsulfoxid, natriumgluconat, natriumacetat, kaliumchlorid, magnesiumchlorid, natrium-N-acetyltryptophan, natriumcaprylat, aluminium, vand til injektionsvæsker. Se afsnit 2 "Kymriah indeholder natrium, dimethylsulfoxid (DMSO), dextran 40 og kalium".

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Udseende og pakningsstørrelser

Kymriah er en celledispersion til infusion. Den bliver leveret som en infusionspose, der indeholder en uklar til klar, farveløs til svagt gul celledispersion. Hver pose indeholder 10 ml til 50 ml dispersion.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Kymriah skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Kymriah, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Klargøring inden administration

Før administration skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientoplysninger på Kymriah-infusionsposerne og den medfølgende dokumentation. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på den batchspecifikke dokumentation, der følger med lægemidlet.

Tidspunktet for optøning af Kymriah og infusion skal koordineres. Starttidspunktet for infusionen bør bekræftes på forhånd og tilpasses til optøning, så Kymriah er tilgængeligt til infusion, når recipienten er klar. Når Kymriah er blevet optøet og har opnået stuetemperatur (20 °C-25 °C), bør det infunderes inden for 30 minutter for at opretholde den maksimale levedygtighed af produktet, iberegnet eventuelle afbrydelser under infusionen.

Inspektion og optøning af infusionsposen(’erne)

Produktet må ikke optøs før det er klar til at blive brugt.

Infusionsposen bør anbringes inde i en anden steril pose under optøning for at beskytte porte mod kontaminering og for at undgå spild, i det usandsynlige tilfælde at posen lækker. Kymriah bør optøs ved 37 °C ved brug af enten et vandbad eller en luftoptøningsmetode, indtil der ikke er synlig is i infusionsposen. Posen bør fjernes fra optøningsenheden med det samme og opbevares ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) indtil infusion. Hvis der er modtaget mere end én infusionspose som behandlingsdosis (se batchcertifikatet for antal poser, der udgør én dosis), bør den næste pose først optøs, efter at indholdet af den foregående pose er blevet infunderet.

Der må ikke manipuleres med Kymriah. For eksempel må Kymriah ikke vaskes (blive centrifugeret fra og opløst i nye medier) forud for infusion.

Infusionsposerne skal undersøges for eventuelle brud eller revner inden optøning. Hvis infusionsposen synes at være blevet beskadiget eller at lække, må indholdet ikke infunderes og skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

Administration

Intravenøs infusion af Kymriah skal administreres af sundhedspersonale med erfaring i immunsupprimerede patienter og forberedt på håndtering af anafylaksi. I tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) skal mindst én dosis tocilizumabdosis pr. patient og nøddudstyr være til rådighed inden infusionen. Hospitaler skal have adgang til yderligere doser tocilizumab inden for 8 timer. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt på grund af en mangel, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over lægemiddelmangel, skal passende foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige før infusion.

Patientens identitet skal stemme overens med patient-identifikatorerne på infusionsposen. Kymriah er udelukkende til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter.

Kymriah bør administreres som en intravenøs infusion gennem latexfrie intravenøse-slanger uden et leukocytfilter ved en fri strømningshastighed på cirka 10 til 20 ml pr. minut, ved hjælp af tyngdekraftstrømmen. Alt indhold i infusionsposen/infusionsposerne skal infunderes. Der bør anvendes steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion til at prime slangerne før infusion og til at skylle dem efter infusion. Når det fulde volumen af Kymriah er blevet infunderet, bør infusionsposen skylles med 10 til 30 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion ved at tilbage-prime for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes ind i patienten.

Hvis der skal administreres et volumen ≤ 20 ml af Kymriah kan intravenøst push anvendes som alternativ administrationsmetode.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Kymriah, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Foranstaltninger, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Kymriah (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale.