

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kymriah  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Kymriah (Tisagenlecleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche *ex vivo* transduziert wurden, indem ein lentiviraler Vektor verwendet wurde, der einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor (CAR) exprimiert. Der CAR umfasst ein murines einzelkettiges Anti-CD19-variables Fragment (scFv), das über eine humane CD8-Gelenkregion und eine Transmembranregion mit einer kostimulatorischen Domäne einer intrazellulären Signalkette von humanem 4-1BB (CD137) und einer Signaldomäne von CD3 zeta verknüpft ist.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Kymriah enthält Tisagenlecleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) verpackt, der bzw. die insgesamt eine Zell-Dispersion mit  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthält bzw. enthalten.

Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen. Zusätzlich zu den T-Zellen können natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vorhanden sein.

Jeder Infusionsbeutel enthält 10 bis 30 ml oder 30 bis 50 ml der Zell-Dispersion.

Die quantitativen Angaben zu dem Arzneimittel, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (siehe Abschnitt 6), sind dem Arzneimittel zur Behandlung beigefügten chargenspezifischen Dokumenten zu entnehmen.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,43 mg Natrium pro ml und 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis. Jeder Beutel enthält 11 mg Dextran 40 und 82,5 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion

Farblose bis leicht gelbliche Dispersion

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) müssen vor der Infusion mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für CRS anstelle von Tocilizumab verfügbar sein.

Die Herstellung und die Freigabe von Kymriah dauern im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen.

#### Dosierung

Kymriah ist nur für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n).

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

Die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ist abhängig von der Indikation und dem Körpergewicht des Patienten.

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von  $0,2$  bis  $5 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht.
- Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von  $0,1$  bis  $2,5 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

#### Dosis bei erwachsenen DLBCL- und FL-Patienten

- Die Dosis liegt in einem Bereich von  $0,6$  bis  $6 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Weitere Informationen zur Dosis sind den beigefügten chargenspezifischen Dokumenten zu entnehmen.

## Vorbehandlung (Konditionierung) (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Vor Einleitung der Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Kymriah bestätigt sein. Bei Anwendung zur Behandlung von B-Zell-ALL und DLBCL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Bei FL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 6 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen.

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn ein Patient eine signifikante Zytopenie aufweist, z. B. wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *white blood cell*) eines Patienten eine Woche vor der Infusion von Kymriah bei  $\leq 1\,000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  liegt.

Wenn es zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion zu einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen kommt und die WBC-Anzahl bei  $> 1\,000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Kymriah erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

### B-Zell-ALL

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

- Fludarabin (täglich  $30\text{ mg/m}^2$  intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich  $500\text{ mg/m}^2$  intravenös über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

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

- Cytarabin (täglich  $500\text{ mg/m}^2$  intravenös über 2 Tage) und Etoposid (täglich  $150\text{ mg/m}^2$  intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).

### DLBCL und FL

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

- Fludarabin (täglich  $25\text{ mg/m}^2$  intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich  $250\text{ mg/m}^2$  intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

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

- Bendamustin (täglich  $90\text{ mg/m}^2$  intravenös über 2 Tage).

### Prämedikation

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah eine Prämedikation der Patienten mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen  $\text{H}_1$ -Antihistaminikum empfohlen. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall (siehe Abschnitt 4.4).

### Klinische Beurteilung vor der Infusion

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

## Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen/Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.
- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

#### *B-Zell-ALL*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah für diese Patientengruppe ist nicht erwiesen.

#### *DLBCL und FL*

Für Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Leukapheresat von diesen Patienten wird nicht für die Herstellung von Kymriah akzeptiert. Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

### Kinder und Jugendliche

#### *B-Zell-ALL*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Kindern unter 3 Jahren vor. Zurzeit vorliegende Daten für diese Altersgruppe werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

#### *DLBCL*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### *FL*

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

## Art der Anwendung

Kymriah darf nur intravenös angewendet werden.

### Vorbereitung für die Infusion

Kymriah ist nur für die autologe Anwendung bestimmt. Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf den chargenspezifischen Dokumenten zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden (siehe Abschnitt 6.6).

### Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute gegeben werden.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah  $\leq 20$  ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Kymriah, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

#### Autologe Anwendung

Kymriah ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Kymriah darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf den chargenspezifischen Dokumenten nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

#### Gründe für einen Aufschub der Behandlung

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

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

#### Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Kymriah auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Kymriah anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

## Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind in dem Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

## Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

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

## Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In nahezu allen Fällen trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah, bei erwachsenen DLBCL-Patienten zwischen 1 und 9 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah und bei erwachsenen FL-Patienten zwischen 1 und 14 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 4 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 8 Tage bei Patienten mit B-Zell-ALL, 7 Tage bei DLBCL-Patienten und 4 Tage bei FL-Patienten.

Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Fatigue, Kopfschmerzen, Hypotonie, Dyspnoe, Tachypnoe, Hypoxie und Tachykardie. Auch kann es zu Funktionsstörungen von Organen kommen, darunter Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Leberschäden, die einhergehen mit erhöhter Serumkonzentration von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin. In einigen Fällen kann es im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms zu disseminierter intravasaler Gerinnung (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*, CLS), Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) kommen. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, zu überwachen.

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

Vor der Verabreichung von Kymriah bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL sollten Maßnahmen getroffen werden, um die Tumorlast des Patienten zu senken und unter Kontrolle zu halten.

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

### Behandlung des Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms sollte ausschließlich anhand des klinischen Zustands des Patienten und entsprechend des in Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsalgorithmus des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgen. Bei mittelschwerem oder schwerem Zytokin-Freisetzungssyndrom, das auf Kymriah zurückzuführen war, wurde eine gegen IL-6 gerichtete Therapie wie Tocilizumab angewendet. Eine Dosis Tocilizumab pro Patient muss vor der Infusion von Kymriah für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Behandlungsmaßnahmen für CRS anstelle von Tocilizumab haben.

Kortikosteroide können in lebensbedrohlichen Notfällen angewendet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Tisagenlecleucel weiter und bleibt nach der Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden erhalten. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie sollten in Betracht gezogen werden. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung eines Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms nicht empfohlen.



**Tabelle 1    Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom**

<b>Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms</b>	<b>Symptomatische Behandlung</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroide</b>
Leichte Symptome, die nur eine symptomatische Behandlung erfordern, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leichtes Fieber</li> <li>- Fatigue</li> <li>- Anorexie</li> </ul>	Ausschluss anderer Ursachen (z. B. einer Infektion) und Behandlung von Symptomen, z. B. mit Antipyretika, Antiemetika, Analgetika etc. Bei Neutropenie Gabe von Antibiotika gemäß den nationalen Leitlinien	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Symptome, die eine moderate Intervention erfordern: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hohes Fieber</li> <li>- Hypoxie</li> <li>- Leichte Hypotonie</li> </ul>	Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder niedrigdosierte Vasopressoren. Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien	Falls nach symptomatischer Behandlung keine Verbesserung eintritt, Gabe von Tocilizumab intravenös über 1 Stunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 mg/kg (max. 800 mg), wenn Körpergewicht ≥ 30 kg</li> <li>- 12 mg/kg, wenn Körpergewicht &lt; 30 kg</li> </ul> Falls keine Verbesserung eintritt, Wiederholung der Gabe von Tocilizumab alle 8 Stunden (max. 4 Dosen können gegeben werden)*	Bei ausbleibender Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach Gabe von Tocilizumab: Gabe einer Tagesdosis von 2 mg/kg Methylprednisolon (oder Entsprechendes) intravenös, bis kein Vasopressor und keine Sauerstofftherapie mehr nötig ist, danach Ausschleichen*
Symptome, die eine aggressive Intervention erfordern: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoxie mit notwendiger High-Flow-Sauerstofftherapie oder</li> <li>- Hypotonie, die die Gabe hochdosierter oder mehrerer Vasopressoren erfordert</li> </ul>	High-Flow-Sauerstofftherapie, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en). Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien		
Lebensbedrohliche Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämodynamische Instabilität trotz intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Vasopressoren</li> <li>- Zunehmende Atemnot</li> <li>- Rasche Verschlechterung des klinischen Zustands</li> </ul>	Maschinelle Beatmung. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en). Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien		
* Falls nach Gabe von Tocilizumab und Steroiden keine Verbesserung eintritt, ist die Gabe anderer Anti-Zytokin- und Anti-T-Zell-Therapien nach Richtlinien der Einrichtung und publizierten Leitlinien in Betracht zu ziehen.			

Alternative Behandlungsstrategien für das Zytokin-Freisetzungssyndrom können basierend auf einrichtungsspezifischen oder wissenschaftlichen Leitlinien implementiert werden.

## Neurologische Nebenwirkungen

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können (siehe Abschnitt 4.8). Andere Manifestationen beinhalten einen getrübbten Bewusstseinszustand, Krampfanfälle, Aphasie und Sprachstörungen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten neurologischen Ereignisse, die zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Infusion von Kymriah auftraten, 9 Tage bei B-Zell-ALL, 6 Tage bei DLBCL und 9 Tage bei FL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 7 Tage bei B-Zell-ALL, 13 Tage bei DLBCL und 2 Tage bei FL. Neurologische Ereignisse können während des Zytokin-Freisetzungssyndroms, nach dem Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms oder bei Abwesenheit eines Zytokin-Freisetzungssyndroms einsetzen.

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

## Infektionen und febrile Neutropenie

Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.

Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, die in einigen Fällen spät einsetzten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms erschweren. Die Möglichkeit von opportunistischen Infektionen des zentralen Nervensystems sollte bei Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden und entsprechende diagnostische Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

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

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

### Länger anhaltende Zytopenien

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

### Sekundäre Malignome

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

### Hypogammaglobulinämie

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

### Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Ein TLS, das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend der Standardleitlinien behandelt werden.

### Begleiterkrankungen

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

### Vorherige Stammzelltransplantation

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

### Serologische Untersuchungen

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

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen. Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.

### Frühere Anti-CD19-Therapie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19-gerichtete Therapie erhalten haben. Obwohl eine Aktivität von Tisagenlecleucel beobachtet wurde, sind die Daten derzeit zu begrenzt, um eine angemessene Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles bei diesen Patienten vorzunehmen. Kymriah wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer vorausgegangenen Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

### Beeinträchtigung virologischer Untersuchungen

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

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dextran 40 in Kymriah zurückzuführen sein. Alle Patienten sollten während der Infusionsdauer genau beobachtet werden.

### Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah genauer zu beschreiben.

### Natrium- und Kaliumgehalt

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

## Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

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

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

### Schwangerschaft

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

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

### Stillzeit

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

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

### Fertilität

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

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

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

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, einschließlich verändertem mentalen Zustand oder Krampfanfällen, besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination und sie dürfen 8 Wochen lang nach der Kymriah-Infusion nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit beruhte auf der Gabe von Kymriah in drei multizentrischen klinischen Zulassungsstudien mit insgesamt 424 Patienten (pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit B-Zell-ALL und Patienten mit DLBCL oder FL).

##### B-Zell-ALL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 212 Patienten auf, denen im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie CCTL019B2202 und der unterstützenden Studien CCTL019B2205J und CCTL019B2001X Kymriah infundiert wurde.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (75 %), Infektionen (70 %), Hypogammaglobulinämie (49 %), Fieber (43 %) und verminderter Appetit (28 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen waren verringerte weiße Blutzellen (100 %), verringertes Hämoglobin (99 %), verringerte Neutrophile (98 %), verringerte Lymphozyten (98 %) und verringerte Thrombozyten (95 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 86 % der Patienten berichtet. Die häufigste nicht hämatologische Nebenwirkung vom Grad 3 und 4 war Zytokin-Freisetzungssyndrom (37 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte weiße Blutzellen (97 %), verringerte Lymphozyten (94 %), verringerte Neutrophile (96 %), verringerte Thrombozyten (70 %) und verringertes Hämoglobin (46 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (78 % der Patienten) als nach der 8. Woche nach Infusion (49 % der Patienten).

##### DLBCL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 115 Patienten auf, denen im Rahmen einer globalen multizentrischen internationalen Studie Kymriah infundiert wurde, und zwar in der noch andauernden klinischen Zulassungsstudie CCTL019C2201.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (57 %), Infektionen (58 %), Fieber (35 %), Diarrhö (31 %), Übelkeit (29 %), Fatigue (27 %) und Hypotonie (25 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen waren verringerte Lymphozyten (100 %), verringerte weiße Blutzellen (99 %), verringertes Hämoglobin (99 %), verringerte Neutrophile (97 %) und verringerte Thrombozyten (95 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 88 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren Infektionen (34 %) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (23 %).

Die häufigsten (> 25 %) hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte Lymphozytenzahl (95 %), verringerte Neutrophilenzahl (82 %), verringerte Anzahl weißer Blutzellen (78 %), verringertes Hämoglobin (59 %) und verringerte Thrombozytenzahl (56 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (82 %) als nach der 8. Woche nach Infusion (48 %).

#### FL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 97 Patienten auf, denen im Rahmen einer globalen multizentrischen internationalen Studie Kymriah infundiert wurde, und zwar in der noch andauernden klinischen Zulassungsstudie CCTL019E2202.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen (> 25 %) waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (50 %), Infektionen (50 %) und Kopfschmerzen (26 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen waren verringertes Hämoglobin (94 %), verringerte Lymphozyten (92 %), verringerte weiße Blutzellen (91 %), verringerte Neutrophile (89 %) und verringerte Thrombozyten (89 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 75 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren Infektionen (16 %).

Die häufigsten (> 25 %) hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte Lymphozytenzahl (87 %), verringerte Anzahl weißer Blutzellen (74 %), verringerte Neutrophilenzahl (71 %), verringerte Thrombozytenzahl (26 %) und verringertes Hämoglobin (25 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (70 %) als nach der 8. Woche nach Infusion (40 %).

#### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 79, 115 und 97 Patienten in den laufenden multizentrischen Zulassungsstudien (CCTL019B2202, CCTL019C2201 und CCTL019E2202) sowie bei 64 und 69 Patienten in den unterstützenden Studien (CCTL019B2205J und CCTL019B2001X) identifiziert. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt werden, basierend auf folgender Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2 In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>1)</sup></b>	
Sehr häufig:	Infektionen - nicht näher spezifizierte Erreger, virale Infektionen, bakterielle Infektionen
Häufig:	Pilzinfektionen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Häufig:	Leukopenie, Panzytopenie, Koagulopathie, Lymphopenie
Gelegentlich:	B-Zell-Aplasie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr häufig:	Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hypogammaglobulinämie <sup>2)</sup>
Häufig:	Infusionsbedingte Reaktion, Graft-versus-Host-Reaktion <sup>3)</sup> , hämophagozytische Lymphohistiozytose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypophosphatämie
Häufig:	Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie <sup>4)</sup> , Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hyperurikämie <sup>5)</sup> , Hyperkalzämie, Tumor-Lyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie <sup>6)</sup> , Hypernatriämie, Hyperferritinämie <sup>7)</sup> , Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypermagnesiämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig:	Angst, Delirium <sup>8)</sup> , Schlafstörung <sup>9)</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen <sup>10)</sup> , Enzephalopathie <sup>11)</sup>
Häufig:	Schwindelgefühl <sup>12)</sup> , periphere Neuropathie <sup>13)</sup> , Tremor <sup>14)</sup> , motorische Funktionsstörung <sup>15)</sup> , Krampfanfall <sup>16)</sup> , Sprachstörungen <sup>17)</sup> , Neuralgie <sup>18)</sup>
Gelegentlich:	Ischämischer Hirninfarkt, Ataxie <sup>19)</sup> , Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom**
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Sehstörung <sup>20)</sup>
<b>Herzkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Tachykardie <sup>21)</sup>
Häufig:	Herzinsuffizienz <sup>22)</sup> , Herzstillstand, Vorhofflimmern
Gelegentlich:	Ventrikuläre Extrasystolen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Blutung <sup>23)</sup> , Hypotonie <sup>24)</sup> , Hypertonie
Häufig:	Thrombose <sup>25)</sup> , Kapillarlecksyndrom
Gelegentlich:	Hitzewallungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Husten <sup>26)</sup> , Dyspnoe <sup>27)</sup> , Hypoxie
Häufig:	Oropharyngeale Schmerzen <sup>28)</sup> , Lungenödem <sup>29)</sup> , verstopfte Nase, Pleuraerguss, Tachypnoe
Gelegentlich:	Akutes Atemnotsyndrom, Lungeninfiltration
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen <sup>30)</sup>
Häufig:	Stomatitis, abdominale Distension, trockener Mund, Aszites
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hyperbilirubinämie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Sehr häufig:	Ausschlag <sup>31)</sup>
Häufig:	Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>32)</sup>
Häufig:	Myalgie



<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Sehr häufig:	Akute Nierenschädigung <sup>33)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Fieber, Fatigue <sup>34)</sup> , Ödem <sup>35)</sup> , Schmerzen <sup>36)</sup>
Häufig:	Grippeähnliche Erkrankung, Asthenie, Multiorganversagen, Schüttelfrost
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verringerte Lymphozytenzahl*, verringerte Anzahl weißer Blutzellen*, verringertes Hämoglobin*, verringerte Neutrophilenzahl*, verringerte Thrombozytenzahl*, erhöhtes Leberenzym <sup>37)</sup>
Häufig:	Erhöhtes Bilirubin im Blut, Gewichtsverlust, verringertes Fibrinogen im Blut, erhöhter INR-Wert ( <i>international normalised ratio</i> ), erhöhtes Fibrin-D-Dimer, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verlängerte Prothrombinzeit
<p>1) Die aufgeführten Infektionen und parasitären Erkrankungen spiegeln übergeordnete Begriffe wider.</p> <p>2) Hypogammaglobulinämie beinhaltet verringertes Immunglobulin A im Blut, verringertes Immunglobulin G im Blut, verringertes Immunglobulin M im Blut, Hypogammaglobulinämie, Immundefizienz, variabler Immundefekt und verringerte Immunglobuline.</p> <p>3) Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) beinhaltet GvHD, GvHD im Gastrointestinaltrakt, GvHD in der Haut.</p> <p>4) Hypoalbuminämie beinhaltet vermindertes Albumin im Blut, Hypoalbuminämie.</p> <p>5) Hyperurikämie beinhaltet erhöhte Harnsäure im Blut, Hyperurikämie.</p> <p>6) Hyperphosphatämie beinhaltet erhöhten Phosphor im Blut, Hyperphosphatämie.</p> <p>7) Hyperferritinämie beinhaltet Hyperferritinämie, erhöhtes Ferritin im Serum.</p> <p>8) Delirium beinhaltet Agitiertheit, Delirium, Halluzination, optische Halluzination, Reizbarkeit und Unruhe.</p> <p>9) Schlafstörung beinhaltet Schlaflosigkeit, Alpträume und Schlafstörung.</p> <p>10) Kopfschmerzen beinhaltet Kopfschmerzen und Migräne.</p> <p>11) Enzephalopathie beinhaltet Automatismus, kognitive Störung, Verwirrtheitszustand, getrübler Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörung, Enzephalopathie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Veränderungen des mentalen Zustands, metabolische Enzephalopathie, Somnolenz und abnormes Denken. Die Enzephalopathie ist neben anderen Symptomen ein Hauptmerkmal des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS).</p> <p>12) Schwindelgefühl beinhaltet Schwindelgefühl, Präsynkope und Synkope.</p> <p>13) Periphere Neuropathie beinhaltet Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.</p> <p>14) Tremor beinhaltet Dyskinesie und Tremor.</p> <p>15) Motorische Funktionsstörung beinhaltet Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myoklonus und Myopathie.</p> <p>16) Krampfanfall beinhaltet generalisierte tonisch-klonische Anfälle, Krampfanfall und Status epilepticus.</p> <p>17) Sprachstörungen beinhaltet Aphasie, Dysarthrie und Sprachstörungen.</p> <p>18) Neuralgie beinhaltet Neuralgie und Ischialgie.</p> <p>19) Ataxie beinhaltet Ataxie und Dysmetrie.</p> <p>20) Sehstörung beinhaltet verschwommenes Sehen und Sehstörung.</p> <p>21) Tachykardie beinhaltet Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie.</p> <p>22) Herzinsuffizienz beinhaltet Herzinsuffizienz, Stauungsinsuffizienz, Funktionsstörung des linken Ventrikels und Funktionsstörung des rechten Ventrikels.</p>	

- 23) Blutung beinhaltet Analblutung, Blutblase, Blut im Urin, Blutung an der Katheterstelle, Hirnblutung, Bindehautblutung, Kontusion, hämorrhagische Zystitis, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Blutung eines Zwölffingerdarmgeschwürs, Ekchymose, Epistaxis, Augenkontusion, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämarthrose, Hämatemesis, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptyse, starke Menstruationsblutung, Hämatom an der Injektionsstelle, intermenstruelle Blutung, Dickdarmblutung, Lippenblutung, Meläna, Mundblutung, Schleimhautblutung, Blutblase im Mund, periorbitales Hämatom, Peritonealhämatom, Petechien, Pharynxblutung, postprozedurale Blutung, Lungenblutung, Purpura, rektale Blutung, Netzhautblutung, Blutung an der Stomastelle, subkutanes Hämatom, subdurales Hämatom, subdurale Blutung, Zahnhöhlenblutung, Trachealblutung, traumatisches Hämatom, Tumorblutung, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt und vaginale Blutung.
- 24) Hypotonie beinhaltet Hypotonie und orthostatische Hypotonie.
- 25) Thrombose beinhaltet tiefe Venenthrombose, Embolie, Lungenembolie, Thrombose, Thrombose der Vena cava und Venenthrombose.
- 26) Husten beinhaltet Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.
- 27) Dyspnoe beinhaltet akutes Lungenversagen, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Atemnot und Atemstillstand.
- 28) Oropharyngeale Schmerzen beinhaltet Mundschmerzen und oropharyngeale Schmerzen.
- 29) Lungenödem beinhaltet akutes Lungenödem und Lungenödem.
- 30) Abdominalschmerzen beinhaltet abdominale Beschwerden, Abdominalschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und gastrointestinale Schmerzen.
- 31) Ausschlag beinhaltet Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Kontaktdermatitis, Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag.
- 32) Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems beinhaltet Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, muskuloskelettale Thoraxschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Nackenschmerzen, nichtkardiale Thoraxschmerzen.
- 33) Akute Nierenschädigung beinhaltet akute Nierenschädigung, Anurie, Azotämie, anormale Kreatininwerte im Blut, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhter Blutharnstoff, Nierenversagen, renale tubuläre Dysfunktion und Nierentubulusnekrose.
- 34) Fatigue beinhaltet Fatigue und Unwohlsein.
- 35) Ödem beinhaltet Gesichtsoedem, Flüssigkeitsretention, generalisiertes Ödem, Hypervolämie, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem, periorbitales Ödem und periphere Schwellung.
- 36) Schmerzen beinhaltet Schmerzen und Schmerzen in den Extremitäten.
- 37) Erhöhtes Leberenzym beinhaltet erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Leberenzym und erhöhte Transaminasen.
- \* Häufigkeitsangabe basiert auf Laborwerten. Für jeden Patienten wurde nur der schlechteste Schweregrad nach Beginn der Behandlung gewertet.
- \*\* Abgekürzt ICANS. Die Symptome oder Anzeichen können progredient sein und Aphasie, veränderter Bewusstseinszustand, Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten, motorische Schwäche, Krampfanfälle und Hirnödem umfassen.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Zytokin-Freisetzungssyndrom

In den klinischen Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (N = 212) wurde bei 75 % der Patienten (37 % vom Grad 3 oder 4; 0,5 % [1 Patient] mit tödlichem Ausgang) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet.

In der noch andauernden klinischen Studie mit DLBCL-Patienten (N = 115) wurde bei 57 % der Patienten (23 % vom Grad 3 oder 4) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet.

In der noch andauernden klinischen Studie mit FL-Patienten (N = 97) wurde bei 50 % der Patienten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet. Hierbei wurden keine Ereignisse vom Grad 3 oder 4 berichtet.

In den Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen B-Zell-ALL-Patienten und mit DLBCL-Patienten wurde ein Zytokin-Freisetzungssyndrom gemäß den Penn-Kriterien wie folgt eingeteilt: Grad 1: leichte Reaktionen, die eine unterstützende Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.

In der Studie mit FL-Patienten wurde ein Zytokin-Freisetzungssyndrom gemäß den Lee-Kriterien wie folgt eingeteilt: Grad 1: leichte Allgemeinsymptome, die eine symptomatische Behandlung erfordern; Grad 2: Symptome, die eine moderate Intervention erfordern, wie z. B. Low-Flow-Sauerstofftherapie oder niedrig dosierte Vasopressoren; Grad 3: Symptome, die eine aggressive Intervention erfordern, wie z. B. High-Flow-Sauerstofftherapie und hoch dosierte Vasopressoren; Grad 4: lebensbedrohliche Symptome, die eine Intubation erfordern; Grad 5: Tod.

Informationen zur klinischen Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1.

#### Infektionen und febrile Neutropenie

Nach der Infusion von Kymriah traten bei Patienten mit B-Zell-ALL bei 36 % schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 70 % (nicht näher spezifiziert 55 %, viral 31 %, bakteriell 24 % und mykotisch 12 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah kam es bei 41 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei DLBCL-Patienten traten bei 34 % schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 58 % (nicht näher spezifiziert 48 %, bakteriell 15 %, mykotisch 11 % und viral 11 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen kam es bei 37 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei 16 % der FL-Patienten traten schwere Infektionen (Grad 3 oder 4) auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 50 % (nicht näher spezifiziert 36 %, viral 17 %, bakteriell 6 % und mykotisch 2 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen kam es bei 19 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei 26 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL, 17 % der DLBCL-Patienten und 12 % der FL-Patienten wurde eine schwere febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) beobachtet. Informationen zur Behandlung der febrilen Neutropenie vor und nach der Infusion von Kymriah sind in Abschnitt 4.4 zu finden.

#### Länger anhaltende Zytopenien

Zytopenien treten aufgrund vorheriger Chemotherapien und der Therapie mit Kymriah sehr häufig auf.

Alle pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL wiesen zu irgendeiner Zeit nach der Infusion von Kymriah Zytopenien vom Grad 3 oder 4 auf. Zytopenien vom Grad 3 und 4, die länger als 28 Tage nach der Infusion von Kymriah anhielten, umfassten basierend auf Laborbefunden eine verringerte Anzahl von weißen Blutzellen (50 %), Neutrophilen (56 %), Lymphozyten (43 %) und Thrombozyten (32 %) sowie verringertes Hämoglobin (11 %).

Alle erwachsenen DLBCL-Patienten wiesen zu irgendeiner Zeit nach der Infusion von Kymriah Zytopenien vom Grad 3 und 4 auf. Zytopenien vom Grad 3 und 4, die länger als 28 Tage anhielten, umfassten basierend auf Laborbefunden eine verringerte Anzahl von Thrombozyten (39 %), Lymphozyten (29 %), Neutrophilen (25 %) und weißen Blutzellen (21 %) sowie verringertes Hämoglobin (14 %).

Bei erwachsenen Patienten mit FL wiesen 99 % zu irgendeiner Zeit nach der Infusion von Kymriah Zytopenien vom Grad 3 oder 4 auf. Zytopenien vom Grad 3 und 4, die länger als 28 Tage nach der Infusion von Kymriah anhielten, umfassten basierend auf Laborbefunden eine verringerte Anzahl von Lymphozyten (23 %), Thrombozyten (17 %), Neutrophilen (16 %), weißen Blutzellen (13 %) und verringertes Hämoglobin (3 %).

#### Neurologische Nebenwirkungen

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

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL traten innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 32 % der Patienten schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen auf, einschließlich Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 10 %). Bei DLBCL-Patienten kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 20 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 11 %). Diese traten bei 9 % der FL-Patienten innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf (Grad 3 oder 4 bei 1 %). Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) trat bei 4 % der FL-Patienten (Grad 3 oder 4 bei 1 %) innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf.

#### Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie wurde bei 49 % der Patienten mit r/r ALL, 17 % der Patienten mit r/r DLBCL und 17 % der Patienten mit r/r FL, die mit Kymriah behandelt wurden, gemeldet.

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

#### Immunogenität

In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Tisagenlecleucel bestimmt, indem das Serum vor und nach der Anwendung auf Antikörper hin untersucht wurde, die gegen den murinen CAR19 gerichtet (anti-mCAR19) sind. Die Mehrheit der Patienten zeigte vor der Anwendung ein positives Ergebnis hinsichtlich anti-mCAR19-Antikörper, und zwar sowohl bei pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202, B2205J, B2001X; 84,0 %) als auch bei erwachsenen DLBCL-Patienten (C2201; 93,9 %) und erwachsenen FL-Patienten (E2202; 66,0 %).

Durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper wurden bei 40,5 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202), 8,7 % der erwachsenen DLBCL-Patienten und 28,7 % der erwachsenen FL-Patienten nachgewiesen. Vorbestehende und durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper hatten weder eine Auswirkung auf das klinische Ansprechen noch einen Einfluss auf die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein vorbestehender und durch die Behandlung induzierter anti-mCAR19-Antikörper die Sicherheit oder Wirksamkeit von Kymriah beeinflusst.

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen Patienten mit r/r B-Zell-ALL ab einem Alter von 3 Jahren wurde bei 212 Patienten in der Zulassungsstudie B2202 und den unterstützenden Studien B2205J und B2001X untersucht, in denen die Mehrzahl der Patienten (81 %) unter 18 Jahre alt war (65/79 in B2202, 54/64 in B2205J und 52/69 in B2001X). Die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten sind in der "Zusammenfassung des Sicherheitsprofils" und oben in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Sicherheit von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen Patienten mit r/r B-Zell-ALL im Alter von unter 3 Jahren wurde in der Beobachtungsstudie B2401 (n = 43) untersucht, wobei die Erkenntnisse zur Sicherheit insgesamt dem bekannten Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel entsprachen.

#### Erfahrungen nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen beruhen auf den Erfahrungen mit Kymriah nach der Markteinführung und stammen aus spontanen Fallberichten, Fallberichten in der Literatur, Patientenprogrammen für erweiterten Zugang (*expanded access programs*) und anderen klinischen Studien als den globalen Zulassungsstudien. Da diese Nebenwirkungen spontan aus einer Population von unbestimmter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang mit der Exposition gegenüber Tisagenlecleucel festzustellen.

Häufigkeit unbekannt: anaphylaktische Reaktion/infusionsbedingte Reaktion, Neurotoxizität.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung eines Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Im Falle einer Überdosierung besteht das potenzielle Risiko darin, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines CRS, einschließlich eines schweren CRS, ansteigt. Zur engmaschigen Überwachung, siehe Abschnitt 4.2; zu den Symptomen und der Behandlung von CRS, siehe Abschnitt 4.4.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XL04.

#### Wirkmechanismus

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

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei der Behandlung von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten bis einschließlich 25 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Zell-ALL wurden bei insgesamt 203 Patienten in einer Zulassungsstudie (B2202, N = 79) und zwei unterstützenden (B2205J, N = 64, und B2101J, N = 60) offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien untersucht. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert.

Die Zulassungsstudie B2202 (ELIANA) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL. Von den 97 eingeschlossenen Patienten erhielten 79 eine Infusion mit Kymriah. Für 8 Patienten (8 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 7; 7 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 3; 3 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der Komplettierung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag, betrug 16,0 Monate (Spannweite: 0,4 - 34,4). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag betrug 24,2 Monate (Spannweite: 4,5 - 35,1). Die Studie läuft noch.

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Mehrheit der Patienten (69/79; 87 %) erhielt während der Wartezeit auf Kymriah eine Überbrückungstherapie. Von den 79 Patienten, die eine Infusion mit Kymriah erhielten, erhielten insgesamt 76 Patienten (96 %) nach der Aufnahme in die Studie und vor der Infusion einer Einzeldosis Kymriah auch eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (siehe Abschnitt 4.2 zu den Bedingungen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion).

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

	<b>Eingeschlossene Patienten N = 97 n (%)</b>	<b>Infundierte Patienten N = 79 n (%)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (Standardabweichung)	12 (5,48)	12 (5,38)
Median (Minimum – Maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
<b>Altersgruppe (Jahre) - n (%)</b>		
< 10 Jahre	40 (41,2)	32 (40,5)
≥ 10 Jahre und < 18 Jahre	40 (41,2)	33 (41,8)
≥ 18 Jahre	17 (17,5)	14 (17,7)
<b>Geschlecht - n (%)</b>		
Männlich	54 (55,7)	45 (57,0)
Weiblich	43 (44,3)	34 (43)
<b>Erkrankungsstatus - n (%)</b>		
Primär refraktär <sup>1</sup>	8 (8,2)	6 (7,6)
Rezidierte Erkrankung <sup>2</sup>	89 (91,8)	73 (92,4)
<b>Vorangegangene Stammzelltransplantation - n (%)</b>		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)

<sup>1</sup>Primär refraktär: Patient hatte nie eine morphologische komplette Remission (CR) vor der Studie;  
<sup>2</sup>Rezidierte Erkrankung: Patient hatte mindestens ein Rezidiv vor der Studie

Die Wirksamkeit wurde bestimmt anhand des primären Endpunktes Gesamtremissionsrate (*overall remission rate*, ORR), welcher definiert war als das beste Ansprechen in Form einer kompletten Remission (*complete remission*, CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (*Complete Remission with incomplete blood count recovery*, CRi) innerhalb von 3 Monaten nach der Infusion, und welcher durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) beurteilt wurde. Die Wirksamkeit wurde auch bestimmt anhand der sekundären Endpunkte, einschließlich der Dauer der Remission (*duration of remission*, DOR) und des Anteils der Patienten, die eine CR oder eine CRi mit minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) < 0,01 % (MRD-negativ) (durch Durchflusszytometrie ermittelt) erreichten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus dieser Studie sind in Tabelle 4 dargestellt. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent. 8 Patienten (10,1 %), bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer CR/CRi kam, erhielten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, während sie in Remission waren. Von diesen Patienten erhielten 6 (7,6 %) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion eine Transplantation, während sie in Remission waren. Kymriah wurde in einem für die Behandlung mit Kymriah qualifizierten Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen angewendet.

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

<b>Primärer Endpunkt</b>	<b>Eingeschlossene Patienten N = 97</b>	<b>Infundierte Patienten N = 79</b>
<b>Gesamtremissionsrate (ORR)<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95%-KI	<b>65 (67,0)</b> (56,7; 76,2) p < 0,0001	<b>65 (82,3)</b> (72,1; 90,0) p < 0,0001
CR <sup>3</sup> , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi <sup>4</sup> , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
<b>Wichtigster sekundärer Endpunkt</b>	<b>N = 97</b>	<b>N = 79</b>
CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark <sup>5,6</sup> , n (%) 95%-KI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p < 0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p < 0,0001
<b>Dauer der Remission (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N = 65</b>	<b>N = 65</b>
% Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein	66,3	66,3
% Wahrscheinlichkeit, nach 18 Monaten ereignisfrei zu sein	66,3	66,3
Median (Monate) (95%-KI)	Nicht erreicht (20,0; n.b. <sup>9</sup> )	Nicht erreicht (20,0; n.b.)
<b>Weiterer sekundärer Endpunkt</b>	<b>N = 97</b>	<b>N = 79</b>
Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> , OS) <sup>8</sup>		
% Überlebenschance nach 12 Monaten	69,8	76,4
% Überlebenschance nach 24 Monaten	56,9	66,3
Median (Monate) (95%-KI)	Nicht erreicht (19,4; n.b.)	Nicht erreicht (28,2; n.b.)
<sup>1</sup> Remissionsstatus muss mindestens 28 Tage erhalten bleiben, ohne klinischen Hinweis auf ein Rezidiv.		
<sup>2</sup> Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: ORR ≤ 20 % vs. Ha: ORR > 20 %.		
<sup>3</sup> CR (komplette Remission) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100 000/μl und absolute Neutrophilenzahl [ <i>absolute neutrophil counts</i> , ANC] > 1 000/μl) ohne Bluttransfusion.		
<sup>4</sup> CRi (komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und keine vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes mit oder ohne Bluttransfusion.		
<sup>5</sup> MRD (minimale Resterkrankung)-negativ war definiert als MRD < 0,01 % (durch Durchflusszytometrie ermittelt).		
<sup>6</sup> Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: Rate der MRD-negativen Remission ≤ 15 % vs. Ha: > 15 %.		
<sup>7</sup> DOR war definiert als der Zeitraum vom Einsetzen der CR oder CRi bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung, je nachdem, was zuerst eintrat (N = 65).		
<sup>8</sup> OS war definiert als die Zeit zwischen der Infusion von Kymriah bis zum Tod jeglicher Ursache für infundierte Patienten und als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten.		
<sup>9</sup> Nicht bestimmbar.		



Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) wurde mithilfe von PedsQL und EQ-5D-Fragebögen beurteilt, die von Patienten ab 8 Jahren (n = 61) beantwortet wurden. Bei den Patienten, die angesprochen haben (Responder, n = 51) betrug die mittlere (SD) Änderung des PedsQL-Gesamtscores im Vergleich zu Studienbeginn 13,1 (13,45) in Monat 3, 15,4 (16,81) in Monat 6 und 25,0 (19,09) in Monat 12. Die mittlere (SD) Änderung des EQ-5D VAS-Scores im Vergleich zu Studienbeginn betrug 16,0 (16,45) in Monat 3, 15,3 (18,33) in Monat 6 und 21,7 (17,14) in Monat 12. Dies deutet auf eine insgesamt klinisch bedeutsame Verbesserung der HRQoL nach der Infusion von Kymriah hin.

Die unterstützende Studie B2205J (ENSIGN) war eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL. Die Studie hatte ein ähnliches Studiendesign und schloss vergleichbare Patientenpopulationen ein wie die Zulassungsstudie B2202. Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Studien war die Definition des primären Wirksamkeitsendpunkts ORR, der in der Studie B2205J innerhalb von 6 Monaten nach der Kymriah-Infusion bestimmt wurde, verglichen mit 3 Monaten in der Zulassungsstudie. Von 75 eingeschlossenen Patienten erhielten 64 eine Infusion mit Kymriah. Für 5 Patienten (6,7 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden und 6 Patienten (8,0 %) starben während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der Komplettierung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag für die finalen Auswertungen, betrug 12,2 Monate (Spannweite: 0,4 - 49,3). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag betrug 31,7 Monate (Spannweite: 17,6 - 56,0).

Das mediane Alter der infundierten Patienten lag bei 12,5 Jahren (Spannweite: 3 bis 25 Jahre), 34 Patienten (53,1 %) waren weiblich und 30 (46,9 %) waren männlich, 10,9 % der Patienten hatten eine primär refraktäre Erkrankung, 89,1 % eine rezidierte Erkrankung und 43,8 % mindestens eine vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Die Charakteristika der Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses waren bei den eingeschlossenen Patienten in Hinblick auf Alter (medianes Alter 13,0 Jahre, Spannweite: 3 bis 25), Geschlecht (46,7 % weiblich und 53,3 % männlich), primäre Refraktärität (10,7 %) und Transplantationanamnese (42,7 %) ähnlich. Die Mehrheit der infundierten Patienten (57/64, 89,1 %) erhielt während der Wartezeit auf Kymriah eine Überbrückungschemotherapie. Von den 64 Patienten, die eine Infusion mit Kymriah erhielten, erhielten insgesamt 60 Patienten (93,8%) nach der Aufnahme in die Studie und vor der Infusion einer Einzeldosis Kymriah auch eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Die Wirksamkeit wurde bestimmt anhand des primären Endpunktes ORR, der das beste Gesamtansprechen als CR oder CRi umfasste, das innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion für mindestens 28 Tage anhielt, und durch ein IRC beurteilt wurde. Die Wirksamkeit wurde auch bestimmt anhand der sekundären Endpunkte, einschließlich DOR, des Anteils der Patienten, die eine CR oder eine CRi mit MRD-negativem Erkrankungsstatus erreichten, und OS. Unter den infundierten Patienten wurde bei 45 Patienten ein Ansprechen (ORR: 70,3 %; 59,4 % CR und 10,9 % CRi) erreicht. CR/CRi mit MRD-negativem Knochenmark wurde für 43 Patienten (67,2 %) berichtet. Die mediane DOR wurde nicht erreicht und die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug 70,5 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten betrug 54,7 % und das mediane OS wurde auf 29,9 Monate geschätzt (95%-KI: 15,1; 42,4). Die Ergebnisse zum OS wurden in einer aktualisierten OS-Analyse bestätigt (d. h. medianes OS 29,9 Monate [95%-KI: 15,2; NE] mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 57,6 % nach 24 Monaten; mit einem medianen Follow-up für OS von 25,9 Monaten), die Patienten einschloss, die in eine separate Langzeit-Follow-up-Studie überführt waren. 7 Patienten (10,9 %), die nach der Kymriah-Infusion eine CR/CRi erreichten, erhielten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, während sie in der Studie in Remission waren. Von diesen Patienten erhielten 5 (7,8 %) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion eine Transplantation. Die für die eingeschlossenen Patienten (n = 75) berichteten Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigen eine ORR von 60,0 % (50,7 % CR und 9,3 % CRi; 57,3 % mit MRD-negativem Knochenmark). Das berichtete Gesamtüberleben in der in die Studie eingeschlossenen Population entspricht dem der infundierten Population.

### *Besondere Patientengruppen*

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

### *Leukämiepatienten mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)*

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

### *Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)*

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

Die Zulassungsstudie C2201 (JULIET) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL. Von den 167 eingeschlossenen Patienten erhielten 115 eine Infusion mit Kymriah. Circa 31 % der Patienten schieden vor der Infusion von Kymriah aus der Studie aus. Für 13 Patienten (8 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Andere Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 16; 10 %), Entscheidung des Arztes/Fortschreiten der Grunderkrankung (n = 16; 10 %), Entscheidung des Patienten (n = 2; 1 %), Abweichung vom Prüfplan (n = 1; 1 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 4; 2 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der Komplettierung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag, betrug 7,7 Monate (Spannweite: 0,4 – 50,0). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag betrug 40,3 Monate (Spannweite: 24,0 – 52,6). Die Studie läuft noch.

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 5 dargestellt. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert. Die Mehrheit der Patienten (103/115, 90 %) erhielt bis zur Gabe von Kymriah eine Überbrückungstherapie zur Krankheitsstabilisierung. Art und Dauer der Überbrückungstherapie lag im Ermessen des Arztes. 107/115 Patienten (93 %) erhielten vor der Infusion von Kymriah eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Kymriah wurde als Einzeldosis ( $0,6$  bis  $6,0 \times 10^8$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen) über eine intravenöse Infusion in einem qualifizierten Kymriah-Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen gegeben.

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

	<b>Eingeschlossene Patienten N = 167 n (%)</b>	<b>Infundierte Patienten N = 115 n (%)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (Standardabweichung)	56 (12,9)	54 (13,1)
Median (Minimum – Maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
<b>Altersgruppe (Jahre) - n (%)</b>		
< 65 Jahre	120 (71,9)	89 (77,4)
≥ 65 Jahre	47 (28,1)	26 (22,6)
<b>Geschlecht - n (%)</b>		
Männlich	105 (62,9)	71 (61,7)
Weiblich	62 (37,1)	44 (38,3)
<b>Vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT) - n (%)</b>		
Nein	93 (55,7)	59 (51,3)
Ja	74 (44,3)	56 (48,7)
<b>Erkrankungsstadium III/IV bei Einschluss in die Studie - n (%)</b>		
Nein	36 (21,6)	27 (23,5)
Ja	131 (78,4)	88 (76,5)
<b>Anzahl vorangegangener Linien antineoplastischer Therapien – n (%)</b>		
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)
<b>Erkrankungsstatus – n (%)</b>		
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie	98 (58,7)	63 (54,8)
Rezidiv nach der letzten Therapielinie	69 (41,3)	52 (45,2)

Die Wirksamkeit von Kymriah wurde über den primären Endpunkt beste Gesamtansprechrates (*best overall response rate*, ORR) und sekundäre Endpunkte bestimmt. Die beste Gesamtansprechrates umfasst sowohl das von einem unabhängigen Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) bestimmte komplette Ansprechen (*complete response*, CR), als auch das Teilansprechen (*partial response*, PR). Zu den sekundären Endpunkten gehörte auch die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) (Tabelle 6).

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

	<b>Eingeschlossene Patienten N = 167</b>	<b>Infundierte Patienten N = 115</b>
<b>Primärer Endpunkt<sup>1</sup></b>	<b>N = 147</b>	<b>N = 99</b>
<b>Gesamtansprechrates (ORR) (CR+PR)<sup>2</sup>, n (%)</b> 95%-KI	<b>54 (36,7)</b> (28,9; 45,1)	<b>54 (54,5)</b> (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
<b>Ansprechen in Monat 3</b>	<b>N = 147</b>	<b>N = 99</b>
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
<b>Ansprechen in Monat 6</b>	<b>N = 147</b>	<b>N = 99</b>
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
<b>Ansprechdauer (DOR)<sup>3</sup></b>	<b>N = 54</b>	<b>N = 54</b>
Median (Monate) (95%-KI)	Nicht erreicht (10,0; n.b. <sup>5</sup> )	Nicht erreicht (10,0; n.b. <sup>5</sup> )
% Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten rezidivfrei zu sein	63,4	63,4
% Wahrscheinlichkeit, nach 18 Monaten rezidivfrei zu sein	63,4	63,4
% Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten rezidivfrei zu sein	60,8	60,8
% Wahrscheinlichkeit, nach 30 Monaten rezidivfrei zu sein	60,8	60,8
<b>Weitere sekundäre Endpunkte</b>	<b>N = 167</b>	<b>N = 115</b>
<b>Gesamtüberleben (OS)<sup>4</sup></b>		
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	41,0	48,2
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten	33,3	40,4
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten	29,0	36,2
Median (Monate) (95%-KI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
<sup>1</sup> Der primäre Endpunkt wurde für alle Patienten analysiert, für die Kymriah an der Novartis-Einrichtung in den USA hergestellt wurde.		
<sup>2</sup> ORR ist der Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen ( <i>best overall response</i> , BOR) eine CR oder PR auf der Grundlage der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014) erreichten. Patienten, die nicht infundiert wurden, wurde ein BOR = unbekannt (d. h. Nicht-Responder) zugeordnet.		
<sup>3</sup> DOR war definiert als der Zeitraum vom Erreichen des CR oder PR bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund des DLBCL, je nachdem, was zuerst eintrat.		
<sup>4</sup> OS war definiert als der Zeitraum zwischen der Infusion von Kymriah und dem Tod jeglicher Ursache (N = 115) und als der Zeitraum zwischen Einschluss in die Studie und dem Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten (N = 167).		
<sup>5</sup> Nicht bestimmbar.		

Von den 41 Patienten, die eine CR erreichten, wiesen 16 Patienten initial eine PR als Gesamtansprechen der Erkrankung auf, die sich mit der Zeit zu einer CR verbesserte. Bei den meisten dieser Patienten (13/16) kam es innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion von Tisagenlecleucel zum Übergang von einer PR zu einer CR. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent.

### Follikuläres Lymphom (FL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie (E2202, N = 97) untersucht.

In die Zulassungsstudie E2202 (ELARA) wurden Patienten aufgenommen, die entweder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer zweiten oder späteren Linie einer systemischen Therapie (einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans) therapierefraktär waren oder ein Rezidiv entwickelt hatten, oder die während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer Erhaltungstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper nach mindestens zwei Therapielinien ein Rezidiv entwickelt hatten oder die nach einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) ein Rezidiv entwickelt hatten. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen, transformiertem Lymphom oder anderen aggressiven Lymphomen, einschließlich Patienten mit FL Grad 3b, des Weiteren Patienten, die eine vorherige allogene HSCT erhalten hatten, oder Patienten, die eine Erkrankung mit aktiver ZNS-Beteiligung aufwiesen.

Von den 98 Patienten, die in die Studie eingeschlossen und einer Leukapherese unterzogen wurden, erhielten 97 eine Infusion mit Kymriah. Ein Patient erreichte vor der Infusion eine komplette Remission, die auf die letzte vorangegangene Therapielinie zurückgeführt wurde; daher schied dieser Patient nach Entscheidung des Arztes vor der Infusion von Kymriah aus der Studie aus. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert. Kymriah wurde für alle eingeschlossenen Patienten geliefert. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der vollständigen Nachbeobachtung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag, betrug 18,6 Monate (Spannweite: 1,8 – 29,9). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag betrug 20,8 Monate (Spannweite: 14,4 – 29,9). Die Studie dauert noch an.

Von den 97 Patienten, denen Kymriah infundiert wurde, hatten 94 eine messbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) und wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse (*efficacy analysis set*, EAS) einbezogen.

Die wichtigsten Informationen zur eingeschlossenen Population und zum EAS zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 7 dargestellt. Etwa die Hälfte der Patienten (44/94; 47 %) erhielt zwischen der Leukapherese und der Verabreichung von Kymriah eine Überbrückungstherapie zur Krankheitsstabilisierung, und alle Patienten erhielten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Bei allen infundierten Patienten wurde Kymriah als Einzeldosis durch intravenöse Infusion in einem qualifizierten Behandlungszentrum in einem stationären oder ambulanten Rahmen (18 %) gegeben.

**Tabelle 7 Studie E2202: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen Patienten und der EAS-Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie**

	<b>Eingeschlossene Patienten N = 98 n (%)</b>	<b>EAS* N = 94 n (%)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (Standardabweichung)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Median (Minimum – Maximum)	57,5 (29 - 73)	57,0 (29 - 73)
<b>Altersgruppe (Jahre) – n (%)</b>		
< 65 Jahre	74 (75,5)	70 (74,5)
≥ 65 Jahre	24 (24,5)	24 (25,5)
<b>Geschlecht – n (%)</b>		
Männlich	65 (66,3)	64 (68,1)
Weiblich	33 (33,7)	30 (31,9)
<b>Erkrankungsstadium III/IV bei Einschluss in die Studie – n (%)</b>	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Hoher FLIPI-Score<sup>1</sup> – n (%)</b>	59 (60,2)	57 (60,6)
<b>Bulky Disease bei Einschluss<sup>2</sup> – n (%)</b>	62 (63,3)	61 (64,9)
<b>Anzahl vorangegangener Linien antineoplastischer Therapien – n (%)</b>		
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 (Minimum - Maximum)	4,0 (2,0 - 13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
<b>Erkrankungsstatus – n (%)</b>		
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie	76 (77,6)	74 (78,7)
Rezidiv nach der letzten Therapielinie	17 (17,3)	17 (18,1)
<b>Doppelt refraktär<sup>3</sup> – n (%)</b>	67 (68,4)	65 (69,1)
<b>Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (POD24)<sup>4</sup> – n (%)</b>	61 (62,2)	61 (64,9)
<b>Vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) – n (%)</b>	36 (36,7)	35 (37,2)
<b>Vorherige Therapie mit PI3K-Inhibitor – n (%)</b>	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Infundierte Patienten mit messbarer Erkrankung bei Einschluss in die Studie gemäß Bewertung durch das IRC wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse einbezogen.</p> <p><sup>1</sup> FLIPI umfasst 5 prognostische Faktoren; FLIPI = Summe (wenn prognostischer Faktor = ‘Ja’); niedrig: 0-1 Kriterien erfüllt; intermediär: 2 Kriterien erfüllt; hoch: 3 oder mehr Kriterien erfüllt.</p> <p><sup>2</sup> Bulky Disease wird gemäß IRC definiert als bildgebender Befund einer nodalen oder extranodalen Tumormasse mit einem Durchmesser von &gt; 7 cm oder Befall von mindestens 3 Lymphknotenlokalisationen mit jeweils einem Durchmesser von &gt; 3 cm.</p> <p><sup>3</sup> Doppelt refraktäre Patienten sind definiert als Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach jeglichem Therapieschema mit Anti-CD20-Präparaten und Alkylanzien nicht auf die Therapie ansprechen oder ein Rezidiv entwickelten.</p> <p><sup>4</sup> POD24: Patienten, die primär refraktär waren oder eine Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn einer Erstlinientherapie, die einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper enthielt, hatten.</p>		

Die Wirksamkeit wurde anhand des primären Endpunkts der kompletten Ansprechrates (*complete response rate*, CRR) beurteilt, die von der Infusion bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Beginn einer neuen Therapie erfasst wurde. Die CRR wurde vom IRC auf der Grundlage der Kriterien der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014) bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR), die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR), das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die mediane Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur Infusion betrug 46 Tage (Spannweite: 23 bis 127). Die erste Bewertung des Krankheitsstatus war 3 Monate nach der Infusion geplant.

**Tabelle 8 Studie E2202: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Therapielinien**

	<b>Eingeschlossene Patienten N = 98</b>	<b>EAS-Patienten* N = 94</b>
<b>Komplette Ansprechrates (CRR)<sup>1</sup> gemäß IRC</b>		
n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
95%-KI	(58,2; 77,4)	(58,8; 78,3)
<b>Gesamtansprechrates (ORR)<sup>2</sup> gemäß IRC</b>		
n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Ansprechdauer (DOR)<sup>3</sup> gemäß IRC</b>	<b>N = 84</b>	<b>N = 81</b>
Median (Monate) (95%-KI)	n.b. (20,9; n.b.)	n.b. (15,6; n.b.)
% Wahrscheinlichkeit, nach 9 Monaten ereignisfrei zu sein (95%-KI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
KI = Konfidenzintervall, n.b. = nicht bestimmbar ( <i>not estimable</i> )		
* Infundierte Patienten mit messbarer Erkrankung bei Einschluss in die Studie gemäß Bewertung durch das IRC wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse einbezogen.		
<sup>1</sup> Primärer Endpunkt war CRR gemäß IRC auf der Grundlage der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014), definiert als Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen ( <i>best overall response</i> , BOR) ein komplettes Ansprechen ( <i>complete response</i> , CR) erreichten. Der nicht infundierte Patient wurde als Nicht-Responder behandelt.		
<sup>2</sup> ORR war definiert als Anteil der Patienten, die als BOR einen CR oder ein partielles Ansprechen ( <i>partial response</i> , PR) erreichten. Der nicht infundierte Patient wurde als Nicht-Responder behandelt.		
<sup>3</sup> DOR war definiert als der Zeitraum vom Erreichen des CR oder PR bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund der FL, je nachdem, was zuerst eintrat.		

Alle Responder erreichten ihr erstes Ansprechen (CR oder PR) zum Zeitpunkt der ersten Bewertung des Krankheitsstatus 3 Monate nach der Infusion. Von den 65 Patienten, die schließlich eine CR erreichten, hatten 15 Patienten (16 %) zunächst eine PR. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion zum Übergang von einer PR zur CR. Keiner der Patienten, die eine Infusion von Kymriah erhielten, erhielt während der Remission (CR oder PR) eine Transplantation.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient  $\geq 9$  Monate in Remission blieb (DOR), betrug 76 % (95%-KI: 64,9; 84,3), während die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient, der eine CR erreichte,  $\geq 9$  Monate in Remission blieb, 87 % betrug (95%-KI: 75,6; 93,3).

Subgruppen-Analysen zeigten eine generell einheitliche CRR über alle Subgruppen hinweg, einschließlich der folgenden prognostischen Hochrisiko-Subgruppen: hoher FLIPI-Score (CRR 63 %), vorangegangene HSCT (CRR 66 %), POD24 (CRR 59 %) und doppelte Refraktärität (CRR 66 %).

## Besondere Patientengruppen

Es gibt nicht genügend Daten, um festzustellen, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen verschiedenen Altersgruppen gibt, wobei der klinische Nutzen und die Erfahrungen zur Sicherheit bei älteren DLBCL- und FL-Patienten über 65 Jahren (23 % bzw. 24,7 % der DLBCL- bzw. FL-Studienpopulation) vergleichbar mit denen in der Gesamtpopulation waren.

## Kinder und Jugendliche

### Studie B2401

Im Rahmen einer Beobachtungsstudie (B2401) wurden Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit für Patienten, denen Tisagenlecleucel infundiert wurde, aus den Registern des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) und der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) gesammelt. Die Studie umfasste zum Zeitpunkt des Datenstichtags 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit r/r B-Zell-ALL. Eine Herstellung von Kymriah für Patienten unter 3 Jahren und mit geringem Gewicht war möglich. 43 Patienten (CIBMTR: 40; EBMT: 3) waren zum Zeitpunkt der Infusion unter 3 Jahre alt. Für die pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL betrug die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag 11,8 Monate für CIBMTR und 9,0 Monate für EBMT.

Von den Patienten unter 3 Jahren, die in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen wurden (n = 33), wurde für 26 Patienten (78,8 %) eine CR (einschließlich CRi) als BOR gemeldet (95%-KI: 61,1; 91,0). Alle 15 Patienten, die eine CR (einschließlich CRi) aufwiesen und für die MRD-Daten gemeldet wurden, waren während des Follow-ups MRD-negativ. Die geschätzte DOR-Rate nach 12 Monaten betrug 62,7 % (95%-KI: 35,0; 81,3).

Die Erkenntnisse zur Sicherheit bei Patienten unter 3 Jahren mit r/r B-Zell-ALL entsprachen insgesamt dem bekannten Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel.

### Studie C2202

Eine Phase-II-Studie mit Tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) wurde bei 33 infundierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem reifem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) bei Kindern und jungen Erwachsenen durchgeführt. Von den 33 Patienten, denen Tisagenlecleucel infundiert wurde, hatten 28 Patienten (24 Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren und 4 Patienten im Alter von 20 bis 22 Jahren) vor der Infusion eine messbare Erkrankung und wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse (EAS) einbezogen.

Die EAS umfasste Patienten mit Burkitt-Lymphom (n = 15), diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (n = 8), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (n = 3), Grauzonen-Lymphom (n = 1) und hochmalignem Lymphom mit MYC- und BCL2-Rearrangements (n = 1). Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 14,0 Jahren (Spannweite: 3 bis 22 Jahre), 9 Patienten (32,1 %) waren weiblich und 19 (67,9 %) waren männlich. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapielinien betrug 1 (Spannweite: 1 - 3). 17,9 % der Patienten hatten eine vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Alle Patienten außer einem (96,4 %) erhielten während der Wartezeit auf Tisagenlecleucel eine Überbrückungstherapie. Die Patienten erhielten die zugelassene Tisagenlecleucel-Dosis für die pädiatrische ALL-Indikation.

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse (EAS) ergaben eine ORR von 32,1 % (95%-KI: 15,9; 52,4), mit einer CR von 7,1 %. Eine Subgruppen-Analyse ergab eine geringere ORR bei Patienten mit Burkitt-Lymphom (20 %; 95%-KI: 4,3; 48,1) im Vergleich zu Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (37,5 %; 95%-KI: 8,5; 75,5) oder anderen in die Studie einbezogenen Indikationen (60,0 %; 95%-KI: 14,7; 94,7).



Die insgesamten Erfahrungen zur Sicherheit bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit CD19+ r/r reifem B-Zell-NHL, die im Rahmen der Studie C2202 mit Tisagenlecleucel infundiert wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kymriah eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von lymphoblastischem B-Zell-Lymphom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nachdem pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit r/r B-Zell-ALL, r/r DLBCL- und r/r FL-Patienten eine Infusion mit Kymriah erhalten hatten, war üblicherweise eine initiale, rasche Expansion von Tisagenlecleucel zu beobachten, gefolgt von einer langsameren bi-exponentiellen Abnahme. Eine hohe interindividuelle Variabilität war in allen Indikationen mit den *In-vivo*-Expositionsparametern ( $AUC_{0-28d}$  und  $C_{max}$ ) assoziiert.

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

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit B-Zell-ALL ist nachfolgend in Tabelle 9 aufgeführt. Mittels qPCR wurde bestimmt, dass die maximale Expansion ( $C_{max}$ ) bei CR/CRi-Patienten (n = 103) etwa 1,6-mal größer war als bei Patienten, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben (Nicht-Responder, NR) (n = 10). Im Vergleich zu CR/CRi-Patienten wurde bei Nicht-Respondern eine verzögerte und niedrigere Expansion beobachtet.

**Tabelle 9 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL (Studien B2202 und B2205J)**

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR/CRi) N = 105	Nicht-Responder (NR) N = 12
$C_{max}$ (Kopien/ $\mu$ g)	Geometrisches Mittel (CV %), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
$T_{max}^{\ddagger}$ (Tag)	Median [min; max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
$AUC_{0-28d}$ (Kopien/ $\mu$ g*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
$T_{last}$	Median [min; max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

### Zelluläre Kinetik bei erwachsenen DLBCL-Patienten

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei DLBCL-Patienten ist nachfolgend in Tabelle 10 aufgeführt.

**Tabelle 10 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei r/r DLBCL-Patienten**

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR und PR) N = 43	Nicht-Responder (SD/PD/Nicht bekannt) N = 72
C <sub>max</sub> (Kopien/μg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T <sub>max</sub> (Tag)	Median [min; max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC <sub>0-28d</sub> (Kopien/μg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
T <sub>½</sub> (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T <sub>last</sub>	Median [min; max], n	551 [17,1; 1 030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

### Zelluläre Kinetik bei FL-Patienten

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei FL-Patienten gemäß BOR ist nachfolgend in Tabelle 11 aufgeführt.

Das geometrische Mittel von AUC<sub>0-28d</sub> von Respondern war 2,9f-ach höher als das von Nicht-Respondern, während das geometrische Mittel von C<sub>max</sub> bei Respondern 2,1-fach höher als bei Nicht-Respondern war.

**Tabelle 11 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei r/r FL-Patienten**

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR und PR) N = 81	Nicht-Responder (SD/PD) N = 12
C <sub>max</sub> (Kopien/μg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T <sub>max</sub> (Tag)	Median [min; max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC <sub>0-28d</sub> (Kopien/μg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T <sub>½</sub> (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T <sub>last</sub> (Tag)	Median [min; max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

### Biodistribution

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

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

Bei erwachsenen FL-Patienten (Studie E2202) wurde Tisagenlecleucel bis zu 18 Monate lang im peripheren Blut und bei Patienten mit vollständigem Ansprechen bis zu 3 Monate im Knochenmark nachgewiesen. Sowohl bei Respondern als auch bei Nicht-Respondern betrug nach 3 Monaten die Blut-Knochenmark-Verteilung im Knochenmark fast 54 % der Menge, die im Blut vorhanden war.

### Elimination

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

### Linearität/Nicht-Linearität

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

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Die Streudiagramme, in denen die Parameter der zellulären Kinetik gegen das Alter (22 bis 76 Jahre bei DLBCL-Patienten und 29 bis 73 Jahre bei FL-Patienten) aufgetragen wurden, zeigten keinen relevanten Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik ( $AUC_{0-28d}$  und  $C_{max}$ ) und dem Alter.

#### Geschlecht

Das Geschlecht ist nicht als ein signifikanter Einflussfaktor auf die Expansion von Tisagenlecleucel in Patienten mit B-Zell-ALL, DLBCL und FL identifiziert worden. In Studie B2202 erhielten 43 % weibliche und 57 % männliche Patienten Kymriah, in Studie C2201 38 % weibliche und 62 % männliche Patienten und in Studie E2202 34 % weibliche und 66 % männliche Patienten. Außerdem wurde in der Studie E2202 gezeigt, dass die geometrischen Mittel der Expositionsparameter ( $C_{max}$  und  $AUC_{0-28d}$ ) bei weiblichen Patienten um 111 % bzw. 106 % höher waren als bei männlichen Patienten. Allerdings ist die geschlechtsbezogene Interpretation der Expansion aufgrund der sich überlappenden Bereiche und der hohen interindividuellen Variabilität schwierig.

#### Ethnische Herkunft

Es liegt nur eine begrenzte Evidenzbasis zum Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Expansion von Kymriah bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit ALL sowie DLBCL- und FL-Patienten vor. In der Studie B2202 waren 73,4 % der Patienten Kaukasier, 12,7 % Asiaten und 13,9 % anderer ethnischer Herkunft. In der Studie C2201 waren 85 % der Patienten Kaukasier, 9 % Asiaten, 4 % Schwarze oder Afroamerikaner und bei 3 Patienten (3 %) war die ethnische Herkunft nicht bekannt. In der Studie E2202 waren 75 % der Patienten Kaukasier, 13 % Asiaten, 1 % Schwarze oder Afroamerikaner und bei 10 % war die ethnische Herkunft nicht bekannt.

#### Körpergewicht

Die Streudiagramme, in denen die qPCR-Daten der Parameter der zellulären Kinetik gegen das Gewicht der Patienten aufgetragen wurde, zeigten bei den ALL-, DLBCL- und FL-Patienten über die untersuchten Gewichtsbereiche hinweg (ALL: 14,4 bis 137 kg; DLBCL: 38,4 bis 186,7 kg; FL: 44,3 bis 127,7 kg) keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik und dem Gewicht.

### Vorangegangene Transplantation

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

### Kanzerogenität und Mutagenität

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

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

### Reproduktionstoxizität

Präklinische Sicherheitsstudien zur Reproduktion wurden mangels adäquater Tiermodelle nicht durchgeführt.

### Studien an Jungtieren

Es wurden keine Studien zur Toxizität an Jungtieren durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

9 Monate

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

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

Kymriah ist bei  $\leq -120$  °C zu lagern und zu transportieren, z. B. in einem Gefäß zur Tieftemperaturlagerung in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

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

Jeder Infusionsbeutel wird in eine Schutzverpackung gelegt.

Eine individuelle Behandlungsdosis besteht aus 1 oder mehreren Infusionsbeutel(n).

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Kymriah muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Kymriah angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

### Vorbereitung vor der Anwendung

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf den chargenspezifischen Dokumenten, die dem Arzneimittel beiliegen, zu bestätigen.

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

#### Überprüfung und Auftauen des/der Infusionsbeutel(s)

Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

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

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

Der/die Infusionsbeutel muss/müssen vor dem Auftauen auf Beschädigungen oder Risse untersucht werden. Wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden, sondern ist gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit biologischen Abfällen zu entsorgen.

#### Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das über Erfahrung mit immunsupprimierten Patienten verfügt und alle notwendigen Maßnahmen zur Behandlung einer Anaphylaxie ergreifen kann. Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) ist sicherzustellen, dass vor der Infusion pro Patient mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sind. Krankenhäuser müssen innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortage catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, ist sicherzustellen, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom vor Ort verfügbar sind.

Die Identität des Patienten muss mit den Patientenangaben auf dem Infusionsbeutel übereinstimmen. Kymriah ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden.

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute verabreicht werden. Der gesamte Inhalt des/der Infusionsbeutel(s) sollte infundiert werden. Der Schlauch sollte mit steriler Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden. Nach der Infusion des vollständigen Volumens sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) nachgespült werden, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah  $\leq 20$  ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.

#### Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Kymriah in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Kymriah in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1297/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND  
HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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  
Frankreich

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

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

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN  
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
  - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

### **Schlüsselemente**

#### Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen, die KYMRIAH abgeben, entsprechend dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Abgabe qualifiziert sind, indem:

- sichergestellt ist, dass ein sofortiger Zugang vor Ort zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient vor der Infusion von KYMRIAH besteht. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorherigen Dosis Zugang zu einer zusätzlichen Dosis von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellt der MAH sicher, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) anstelle von Tocilizumab vor Ort verfügbar sind.
- sichergestellt ist, dass die an der Behandlung eines Patienten beteiligten Angehörigen der Gesundheitsberufe das Schulungsprogramm abgeschlossen haben.

## Schulungsprogramm

Vor der Markteinführung von KYMRIA<sup>®</sup> in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien einigen.

### Schulungsprogramm für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KYMRIA<sup>®</sup> vermarktet wird, allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die KYMRIA<sup>®</sup> verschreiben, abgeben und verabreichen sollen, ein Anleitungsdokument zur Verfügung gestellt wird, um:

- die Identifizierung von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen zu erleichtern
- die Behandlung des CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen zu erläutern
- eine angemessene Überwachung von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen zu gewährleisten
- die Bereitstellung aller relevanten Informationen für die Patienten zu unterstützen
- sicherzustellen, dass Nebenwirkungen vollständig und angemessen berichtet werden
- sicherzustellen, dass detaillierte Anweisungen zum Auftauvorgang verfügbar sind
- sicherzustellen, dass für jeden Patienten vor der Behandlung Tocilizumab am Behandlungsort verfügbar ist. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, ist sicherzustellen, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für CRS vor Ort verfügbar sind.

### Schulungsprogramm für Patienten

Um Patienten zu informieren und folgendes zu erklären:

- die Risiken von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit KYMRIA<sup>®</sup>
- die Notwendigkeit, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden
- die Notwendigkeit, für mindestens 4 Wochen nach der KYMRIA<sup>®</sup>-Infusion in der Nähe des Behandlungszentrums zu bleiben, an dem KYMRIA<sup>®</sup> verabreicht wurde
- die Notwendigkeit, den Patientenpass immer bei sich zu tragen

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety study (PASS)]: Um die Sicherheit - einschließlich der Langzeitsicherheit - von Kymriah weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Krankheitsregister für ALL- und DLBCL-Patienten durchführen und einreichen.	Zwischenberichte: Jährliche Sicherheitsberichte und Zwischenberichte alle 5 Jahre  Finaler Studienbericht: Dezember 2038
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei rezidiertem/refraktärem DLBCL weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller den finalen CSR mit einem Follow-up von 5 Jahren für Studie C2201 vorlegen.	Finaler CSR: August 2023
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei rezidiertem/refraktärem DLBCL weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie CCTL019H2301, einer offenen Phase-III-Studie mit Kymriah versus Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, einreichen.	März 2027

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### ETIKETT DES INFUSIONSBEUTELS

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kymriah  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion  
Tisagenlecleucel (CAR+ lebensfähige T-Zellen)

#### 2. WIRKSTOFFE

Autologe menschliche T-Zellen, die *ex vivo* mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden.  
Enthält  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  CAR+ lebensfähige T-Zellen.

Enthält Zellen menschlicher Herkunft.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Glucose, Natriumchlorid, Humanalbumin-Lösung, Dextran 40 zur Injektion, Dimethylsulfoxid, Natriumgluconat, Natriumacetat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natrium-N-Acetyltryptophanat, Natriumcaprylat, Aluminium, Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion  
10 ml bis 50 ml pro Beutel.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung  
Keinen Leukozytendepletionsfilter verwenden.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

#### 8. VERFALLDATUM

verw.bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bei  $\leq -120$  °C lagern und transportieren. Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

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

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1297/001

10 bis 50 ml

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Name:  
Geburtsdatum:  
Aph ID/DIN:  
Ch.-B.:  
Beutel x

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.



**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuer**

### **Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis $6 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion** Tisagenlecleucel (CAR+ lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen (oder Ihrem Kind) dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie diesen Patientenpass sorgfältig durch und befolgen Sie die Instruktionen darauf.
- Zeigen Sie den Patientenpass bei jedem Arztbesuch und bei jeder Krankenhauseinweisung dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage gelten für Sie oder Ihr Kind, auch wenn in der Packungsbeilage nur Sie angesprochen werden.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Kymriah und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kymriah beachten?
3. Wie ist Kymriah anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kymriah aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Kymriah und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Kymriah?**

Kymriah, auch bekannt als Tisagenlecleucel, wird aus einigen Ihrer eigenen weißen Blutzellen hergestellt, die T-Zellen genannt werden. T-Zellen sind wichtig für Ihr Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers), damit es richtig arbeitet.

##### **Wie funktioniert Kymriah?**

T-Zellen werden aus Ihrem Blut entnommen. Ein neues Gen wird in die T-Zellen eingebaut, damit diese die Krebszellen in Ihrem Körper angreifen können. Wenn Kymriah als Infusion in Ihr Blut gelangt, finden die veränderten T-Zellen die Krebszellen und töten diese ab.

### **Wofür wird Kymriah angewendet?**

Kymriah wird zur Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:

- **Akute lymphatische B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL)** – eine Krebsart, die einige andere Arten der weißen Blutzellen betrifft. Das Arzneimittel kann bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis einschließlich 25 Jahren angewendet werden, die an dieser Krebsform erkrankt sind, und wenn der Krebs auf eine vorherige Behandlung nicht angesprochen hat, zwei- oder mehrmals wieder aufgetreten ist oder nach einer Stammzellentransplantation erneut aufgetreten ist.
- **Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)** – eine Krebsart, die hauptsächlich in den Lymphknoten auftritt und einige Arten der weißen Blutzellen betrifft. Das Arzneimittel kann bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet werden, die an dieser Krebsform erkrankt sind, und wenn der Krebs nach zwei oder mehreren vorherigen Behandlungen wieder aufgetreten ist oder auf zwei oder mehrere vorherige Behandlungen nicht angesprochen hat.
- **Folikuläres Lymphom (FL)** – eine Krebsart, die einige Arten der weißen Blutzellen, die sogenannten Lymphozyten, betrifft und hauptsächlich in den Lymphknoten auftritt. Das Arzneimittel kann bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet werden, die an dieser Krebsform erkrankt sind, und wenn der Krebs nach zwei oder mehreren vorherigen Behandlungen wieder aufgetreten ist oder auf zwei oder mehrere vorherige Behandlungen nicht angesprochen hat.

Wenn Sie Fragen haben, wie Kymriah wirkt oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie Ihren Arzt.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kymriah beachten?**

### **Kymriah darf bei Ihnen nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie denken, dass Sie allergisch sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen eine Behandlung, welche die Anzahl der weißen Blutzellen in Ihrem Blut reduziert, eine sogenannte Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, nicht möglich ist.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Kymriah wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt und darf nur Ihnen verabreicht werden.

Sie werden gebeten, sich für mindestens 15 Jahre in ein Register aufnehmen zu lassen, um die langfristigen Auswirkungen von Kymriah genauer zu beschreiben.

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird, wenn:**

- Sie in den letzten 4 Monaten eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Ihr Arzt wird überprüfen, ob Sie Anzeichen oder Symptome einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*graft-versus-host disease*) aufweisen. Dazu kommt es, wenn transplantierte Zellen Ihren Körper angreifen und zu Symptomen wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigem Stuhl führen.
- Sie Probleme mit der Lunge, dem Herz oder Blutdruck (zu niedrig oder erhöht) haben.
- Sie bemerken, dass sich die Symptome Ihrer Krebserkrankung verschlimmern. Wenn Sie eine Leukämie haben, kann dies Fieber, Schwächegefühl, Zahnfleischbluten oder blaue Flecken einschließen. Wenn Sie ein Lymphom haben, kann dies unerklärliches Fieber, Schwächegefühl, Nachtschweiß oder plötzlichen Gewichtsverlust einschließen.
- Sie eine Infektion haben. Vor der Infusion von Kymriah wird die Infektion behandelt.
- Sie einmal eine Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C oder mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) hatten.
- Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitte „Schwangerschaft und Stillzeit“ und „Verhütung bei Frauen und Männern“ weiter unten).
- Sie in den letzten 6 Wochen eine Impfung erhalten haben oder in den nächsten Monaten eine Impfung geplant ist.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird.

**Tests und Untersuchungen**

**Bevor Sie Kymriah erhalten, wird Ihr Arzt:**

- Ihre Lunge, Ihr Herz und Ihren Blutdruck untersuchen.
- Sie auf Anzeichen einer Infektion untersuchen. Jede Infektion wird behandelt, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird.
- untersuchen, ob sich Ihr Lymphom oder Ihre Leukämie verschlimmert.
- Sie auf Anzeichen einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*graft-versus-host disease*) untersuchen, die nach einer Transplantation auftreten kann.
- Ihr Blut auf Harnsäure untersuchen und die Anzahl der Krebszellen in Ihrem Blut messen. Dadurch kann festgestellt werden, ob ein Auftreten einer Erkrankung namens Tumor-Lyse-Syndrom bei Ihnen möglich ist. Sie können Arzneimittel erhalten, die dies verhindern.
- Sie auf eine Hepatitis B-, Hepatitis C- oder HIV-Infektion untersuchen.

**Nachdem Sie Kymriah erhalten haben**

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen Folgendes auftritt:**

- Fieber, das ein Symptom einer Infektion sein kann. Ihr Arzt wird regelmäßig Ihr Blut untersuchen, da es zu einer Abnahme der Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile kommen kann.
- Messen Sie über 3 bis 4 Wochen nach der Anwendung von Kymriah zweimal pro Tag Ihre Körpertemperatur. Bei erhöhter Körpertemperatur suchen Sie sofort Ihren Arzt auf.
- Extreme Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit, die Symptome eines Mangels an roten Blutkörperchen sein können.
- Wenn Sie leichter Blutungen oder blaue Flecken bekommen, was Symptome für einen Mangel an Zellen im Blut sein können, die Blutplättchen genannt werden.

Die Behandlung kann das Ergebnis einiger HIV-Tests beeinflussen – fragen Sie Ihren Arzt danach.

Nachdem Sie Kymriah erhalten haben, wird Ihr Arzt die Anzahl Ihrer Blutzellen regelmäßig untersuchen, da sich die Menge der Blutzellen und anderer Blutbestandteile bei Ihnen verringern kann.

Sie dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen spenden.

## **Kinder und Jugendliche**

- Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Kindern unter 3 Jahren vor.
- Es wird nicht empfohlen, Kymriah bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zur Behandlung von DLBCL anzuwenden. Der Grund dafür ist, dass nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen in dieser Altersgruppe vorliegen.
- Kymriah sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zur Behandlung von FL angewendet werden. Der Grund dafür ist, dass die Anwendung von Kymriah bei dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

## **Anwendung von Kymriah zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Der Grund dafür ist, dass andere Arzneimittel einen Einfluss auf die Wirkung von Kymriah haben können.

Insbesondere dürfen Ihnen bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, nicht gegeben werden:

- in den 6 Wochen vor der kurzen Chemotherapie-Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion genannt), um Ihren Körper auf die Kymriah-Zellen vorzubereiten.
- während der Behandlung mit Kymriah.
- nach der Behandlung, während sich das Immunsystem wieder erholt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Impfung benötigen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie Kymriah erhalten, wenn Sie Arzneimittel nehmen, die Ihr Immunsystem schwächen, wie z. B. Kortikosteroide, da diese Arzneimittel die Wirksamkeit von Kymriah beeinträchtigen können.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Der Grund dafür ist, dass die Auswirkungen von Kymriah bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht bekannt sind und eine Schädigung Ihres ungeborenen Kindes oder Ihres Neugeborenen/Säuglings möglich sein kann.

- Wenn Sie nach der Behandlung mit Kymriah schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- Vor Behandlungsbeginn wird bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Kymriah sollte nur dann verabreicht werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

## Verhütung bei Frauen und Männern

Besprechen Sie eine Schwangerschaft mit Ihrem Arzt, wenn Sie Kymriah erhalten haben.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige Menschen können sich nach der Verabreichung von Kymriah verwirrt fühlen, Probleme wie verändertes oder getrübbtes Bewusstsein, Verwirrtheit und Krampfanfälle haben. Daher dürfen Sie 8 Wochen lang nach der Infusion nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, keine Maschinen bedienen oder an Aktivitäten teilnehmen, die Aufmerksamkeit erfordern.

## **Kymriah enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dextran 40 und Kalium**

Dieses Arzneimittel enthält 24,3 bis 121,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dosis. Dies entspricht 1 bis 6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält Dextran 40 und DMSO (Substanzen, die zur Aufbewahrung gefrorener Zellen verwendet werden), die beide manchmal allergische Reaktionen hervorrufen können. Sie sollten während der Dauer der Infusion genau beobachtet werden.

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

### **3. Wie ist Kymriah anzuwenden?**

Kymriah wird Ihnen immer von einem Arzt in einem qualifizierten Behandlungszentrum verabreicht.

#### **Blutentnahme zur Herstellung von Kymriah**

Kymriah wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt.

- Ihr Arzt wird Ihnen mithilfe eines Katheters, der in eine Ihrer Venen eingeführt wird, Blut entnehmen (eine Prozedur, die Leukapherese genannt wird). Einige Ihrer weißen Blutzellen werden von Ihrem Blut abgetrennt und der Rest Ihres Blutes wird in Ihre Vene zurückgeführt. Dies kann 3 bis 6 Stunden dauern und muss möglicherweise mehrmals durchgeführt werden.
- Ihre weißen Blutzellen werden eingefroren und zur Herstellung von Kymriah verschickt. Die Herstellung von Kymriah dauert normalerweise etwa 3 bis 4 Wochen, kann aber davon abweichen.
- Kymriah ist eine Behandlung, die speziell für Sie hergestellt wird.
- Vor der Verabreichung von Kymriah wird Ihr Arzt bei Ihnen möglicherweise eine mehrtägige Behandlung durchführen, die als Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bezeichnet wird, um Ihren Körper vorzubereiten.

#### **Krebstherapie während der Herstellung von Kymriah**

Während der Zeit, in der Kymriah hergestellt wird, kann sich Ihr Lymphom oder Ihre Leukämie verschlechtern. Um die Entstehung neuer Krebszellen zu stoppen und zu verhindern, dass sich Ihre Krebserkrankung weiter verschlechtert, kann Ihr Arzt entscheiden, eine zusätzliche Behandlung anzuwenden, die als „Überbrückungstherapie“ bezeichnet wird. Diese Behandlung kann zu Nebenwirkungen führen und diese können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein. Ihr Arzt wird Sie über die möglichen Nebenwirkungen dieser Behandlung informieren.

#### **Andere Arzneimittel, die unmittelbar vor der Behandlung mit Kymriah verabreicht werden**

30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Kymriah erhalten Sie eventuell andere Arzneimittel. Diese sollen dabei helfen, Infusionsreaktionen und Fieber zu vermeiden. Zu diesen anderen Arzneimitteln können folgende gehören:

- Paracetamol
- ein Antihistaminikum wie etwa Diphenhydramin.

#### **Wie ist Kymriah anzuwenden?**

- Ihr Arzt wird überprüfen, ob die Patientenangaben auf dem Infusionsbeutel mit Kymriah mit Ihren persönlichen Daten übereinstimmen.
- Ihr Arzt wird Ihnen Kymriah als Infusion, also als Flüssigkeit durch einen Schlauch, in Ihre Vene verabreichen. Dies dauert normalerweise weniger als 1 Stunde. Während der Infusion wird Ihr Arzt überprüfen, ob Atembeschwerden oder Schwindelgefühl bei Ihnen auftreten (mögliche Symptome einer allergischen Reaktion).
- Kymriah ist eine einmalige Behandlung.

#### **Nach der Anwendung von Kymriah**

- Sie sollten planen, sich während der ersten 4 Wochen nach der Verabreichung von Kymriah in Reichweite (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des Krankenhauses aufzuhalten, in dem Sie behandelt wurden. Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, dass Sie mindestens 10 Tage lang täglich ins Krankenhaus kommen, und wird erwägen, ob es für Sie notwendig ist, die ersten 10 Tage nach der Infusion stationär im Krankenhaus zu bleiben. So kann Ihr Arzt überprüfen, ob Ihre Behandlung wirkt, und Ihnen helfen, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

#### **Wenn Sie einen Behandlungstermin versäumen**

Wenn Sie einen Behandlungstermin versäumen, rufen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt oder das Krankenhaus an, um einen weiteren Termin zu vereinbaren.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen nach der Infusion von Kymriah bekommen. Üblicherweise treten sie während der ersten 8 Wochen nach der Infusion auf, eventuell aber auch erst später:

##### **Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Hohes Fieber und Schüttelfrost. Dies können Symptome einer schwerwiegenden Erkrankung namens Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*) sein, die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Andere Anzeichen des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind: Schwierigkeiten beim Atmen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitverlust, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwellungen, niedriger Blutdruck, schneller Herzschlag, Kopfschmerzen, Herzversagen, Lungenversagen und Nierenversagen sowie Leberschädigung. Diese Symptome treten fast immer innerhalb der ersten 14 Tage nach der Infusion auf.
- Probleme wie verändertes Denkvermögen oder getrübtetes Bewusstsein, Realitätsverlust, Verwirrtheit, körperliche Unruhe, Krampfanfälle, Schwierigkeiten beim Sprechen und beim Verstehen von Gesprochenem, Schwierigkeiten beim Gehen. Dies können Symptome einer Erkrankung namens Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) sein.
- Wärmegefühl, Fieber, Schüttelfrost oder Zittern, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre können Anzeichen einer Infektion sein. Manche Infektionen können lebensbedrohlich oder tödlich sein.

##### **Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Schneller Abbau von Tumorzellen, wobei deren Inhalt in das Blut abgegeben wird. Dies kann die Funktion verschiedener Organe des Körpers, besonders der Nieren, des Herzens und des Nervensystems beeinflussen (Tumor-Lyse-Syndrom).

##### **Weitere mögliche Nebenwirkungen**

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend oder ernsthaft werden, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

##### **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blasse Haut, Schwäche, Atemnot infolge einer niedrigen Anzahl von roten Blutzellen oder niedrigem Hämoglobinwert
- Starke oder verlängert auftretende Blutungen oder blaue Flecken infolge einer niedrigen Anzahl von Blutplättchen
- Fieber bei gleichzeitig gefährlich niedriger Anzahl von weißen Blutzellen
- Erhöhtes Infektionsrisiko infolge einer ungewöhnlich niedrigen Anzahl von weißen Blutzellen
- Häufig auftretende und anhaltende Infektionen infolge einer verringerten Anzahl von Antikörpern in Ihrem Blut
- Schwäche, Herzrhythmusstörungen infolge anormal niedriger Werte von Salzen im Blut, einschließlich Phosphat, Kalium
- Hohe Werte an Leberenzymen oder Kreatinin im Blut, was anzeigt, dass Ihre Leber oder Nieren nicht richtig arbeiten
- Erhöhter Blutdruck
- Kurzatmigkeit, schweres Atmen, schnelles Atmen
- Husten
- Bauchschmerzen, Verstopfung
- Knochen- und Rückenschmerzen
- Hautausschlag
- Schwellungen an Knöcheln, Gliedmaßen und im Gesicht



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

- Fieber, Unwohlsein, vergrößerte Leber, Gelbfärbung der Haut und Augen, niedrige Anzahl von Blutzellen infolge starker Immunaktivierung
- Schwindelgefühl oder Bewusstlosigkeit, Hitzewallungen, Ausschlag, Juckreiz, Fieber, Kurzatmigkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall einschließlich blutigem Stuhl (möglicherweise Symptome einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion [*graft-versus-host disease*], bei der transplantierte Zellen Ihre eigenen Zellen angreifen)
- Gelenkschmerzen aufgrund hoher Werte von Harnsäure
- Anormale Ergebnisse aus Blutuntersuchungen (hohe Werte an: Phosphat, Kalium, Kalzium und Natrium, Fibrin D-Dimer, Serumferritin; niedrige Werte an: Blutprotein namens Albumin, Natrium, Magnesium)
- Krampfanfälle
- Muskelkrämpfe/Verkrampfungen infolge anormal niedriger Werte von Salzen im Blut, einschließlich Kalzium
- Unwillkürliche oder unkontrollierbare Bewegungen
- Unwillkürliches Zittern des Körpers, Schwierigkeiten beim Schreiben, Schwierigkeiten, Gedanken mündlich zum Ausdruck zu bringen, Aufmerksamkeitsstörung, Schläfrigkeit
- Kribbeln oder Taubheit, Bewegungsprobleme infolge von Nervenschäden
- Sehstörungen
- Durst, geringe Urinausscheidung, dunkler Urin, trockene, gerötete Haut, Reizbarkeit (mögliche Symptome eines hohen Blutzuckerspiegels)
- Gewichtsabnahme
- Nervenschmerzen
- Angst, Reizbarkeit
- Schwerer Verwirrtheitszustand
- Schlafstörungen
- Atemnot, Atembeschwerden in liegender Position, Anschwellen von Füßen oder Beinen (mögliche Symptome von Herzversagen), schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, ausbleibender Herzschlag
- Schwellungen und Schmerzen infolge von Blutgerinnseln
- Schwellungen infolge von Flüssigkeit, die aus Blutgefäßen in das umliegende Gewebe austritt.
- Blähungen und Unbehagen infolge einer Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchbereich
- Trockener Mund, wunder Mund, Blutungen im Mund
- Gelbfärbung von Haut und Augen infolge ungewöhnlich hoher Werte von Bilirubin im Blut
- Juckreiz
- Starkes Schwitzen, Nachtschweiß
- Grippeähnliche Erkrankung
- Versagen mehrerer Organe
- Flüssigkeit in den Lungen
- Verstopfte Nase
- Störung der Blutgerinnung (Koagulopathie, erhöhter INR-Wert (*international normalised ratio*), verlängerte Prothrombinzeit, verringertes Fibrinogen im Blut, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit)

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

- Anormale Ergebnisse aus Blutuntersuchungen (hohe Werte an Magnesium)
- Schwäche oder Lähmung von Gliedmaßen oder Gesicht, Sprachschwierigkeiten (mögliche Symptome eines Schlaganfalls infolge einer verringerten Blutzufuhr)
- Warme oder schnell errötende Haut
- Husten, bei dem Schleim oder manchmal Blut hochkommt, Fieber, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden
- Schwierigkeiten, Bewegungen zu kontrollieren

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Atembeschwerden oder Schwindel (mögliche Symptome einer allergischen Reaktion)
- Schwäche oder Taubheit in Armen oder Beinen, Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens, fixe oder irrationale Gedanken, die von anderen nicht geteilt werden, Kopfschmerzen, Gedächtnis- oder Denkstörungen, ungewöhnliches Verhalten

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Kymriah aufzubewahren?**

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Infusionsbeutels nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Bei  $\leq -120$  °C lagern und transportieren. Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Kymriah enthält**

- Der Wirkstoff ist Tisagenlecleucel. Jeder Infusionsbeutel mit Kymriah enthält die Tisagenlecleucel-Zelldispersion mit einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch verändert wurden und einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor tragen (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). 1 oder mehrere Beutel enthalten insgesamt  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  CAR+ lebensfähige T-Zellen.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glucose, Natriumchlorid, Humanalbumin-Lösung, Dextran 40 zur Injektion, Dimethylsulfoxid, Natriumgluconat, Natriumacetat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natrium-N-Acetyltryptophanat, Natriumcaprylat, Aluminium und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2: „Kymriah enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dextran 40 und Kalium“.

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

### **Wie Kymriah aussieht und Inhalt der Packung**

Kymriah ist eine Zelldispersion zur Infusion. Es wird in einem Infusionsbeutel geliefert, der eine trübe bis klare, farblose bis leicht gelbliche Zelldispersion enthält. Jeder Beutel enthält 10 ml bis 50 ml Dispersion.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

### **CELLFORCURE**

ZA de Courtabœuf  
11 avenue des Tropiques  
91940 Les Ulis  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**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

**Polska**

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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

## **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Kymriah muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Kymriah angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

### Vorbereitung vor der Anwendung

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf den chargenspezifischen Dokumenten, die dem Arzneimittel beiliegen, zu bestätigen.

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

### Überprüfung und Auftauen des/der Infusionsbeutel(s)

Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

Der Infusionsbeutel sollte während des Auftauens in einen zweiten, sterilen Beutel gelegt werden, um die Ports vor einer Kontamination zu schützen und um ein Auslaufen für den unwahrscheinlichen Fall eines undichten Infusionsbeutels zu verhindern. Kymriah sollte unter Verwendung eines Wasserbads oder einer trockenen Auftaumethode bei 37 °C aufgetaut werden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr zu sehen ist. Nach Beendigung des Auftauvorgangs sollte der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung entnommen und bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) bis zur Infusion aufbewahrt werden. Wenn mehr als 1 Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis erhalten wurde (die Anzahl der Beutel, die eine Dosis ergeben, ist im Chargenzertifikat [*batch certificate*] angegeben), sollte der nächste Beutel erst aufgetaut werden, nachdem der Inhalt des vorherigen Beutels infundiert wurde.

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

Der/die Infusionsbeutel muss/müssen vor dem Auftauen auf Beschädigungen oder Risse untersucht werden. Wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden, sondern ist gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit biologischen Abfällen zu entsorgen.

## Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das über Erfahrung mit immunsupprimierten Patienten verfügt und alle notwendigen Maßnahmen zur Behandlung einer Anaphylaxie ergreifen kann. Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) ist sicherzustellen, dass vor der Infusion pro Patient mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sind. Krankenhäuser müssen innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, ist sicherzustellen, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom vor Ort verfügbar sind.

Die Identität des Patienten muss mit den Patientenangaben auf dem Infusionsbeutel übereinstimmen. Kymriah ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden.

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute verabreicht werden. Der gesamte Inhalt des/der Infusionsbeutel(s) sollte infundiert werden. Der Schlauch sollte mit steriler Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden. Nach der Infusion des vollständigen Volumens sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) nachgespült werden, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah  $\leq 20$  ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.

### Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Kymriah in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

### Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Kymriah in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.