

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  frumur innrennslislyf, ördreifa.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Kymriah er ónæmisfrumumeðferð sem inniheldur tisagenlecleucel, samgena (autologous) T-frumur sem eru erfðabreyttar *ex vivo* með lentiveirugenaferju (lentiviral vector) sem umtáknar blendingsviðtaka gegn CD19 mótefnavaka (chimeric antigen receptor, CAR).

### 2.2 Innihaldslýsing

Hver etylen-vinyl-acetat (EVA) innrennslispoki með Kymriah inniheldur tisagenlecleucel frumuördreifu með lotuháðri þéttni af samgena T-frumum sem eru erfðabreyttar til að tjá blendingsviðtaka gegn CD19 mótefnavaka (CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur) (sjá kafla 4.2).

Þéttin af CAR-jákvæðum lífvænlegum T-frumum er háð ábendingu og líkamsþyngd sjúklings (við B-frumu bráðu eitilfrumuhvítblæði [ALL]). Frumusamsetning og lokafjöldi frumna er mismunandi milli lota sem fást frá hverjum sjúklingi fyrir sig. Auk T-frumna geta náttúrulegar drápsfrumur (NK) verið til staðar. Upplýsingar um samsetningu hvað varðar CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur og heildarfrumur í lyfinu koma fram í lotusértæku upplýsingunum sem fylgja Kymriah.

Einn eða fleiri innrennslispokar sem innihalda samtals  $1,2 \times 10^6$  til  $6 \times 10^8$  CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 2,43 mg natríum í hverjum ml og 24,3 til 121,5 mg af natríum í hverjum skammti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa

Litlaus til fölgul ördreifa.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Kymriah er ætlað til meðferðar hjá:

- börnum og ungum fullorðnum sjúklingum til og með 25 ára að aldri með B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) sem er þrálátt, endurkomið eftir ígræðslu eða í annarri eða síðari endurkomu.
- fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt, dreift B-stórfrumueítílæxli (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) eftir tvær eða fleiri tegundir altækra meðferða.
- fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eítílþúaeítílæxli (follicular lymphoma, FL) eftir tvær eða fleiri tegundir altæktrar meðferðar.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Kymriah verður að gefa á fullgildri meðferðarstöð. Hefja skal meðferð undir stjórn og eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af meðferð illkynja sjúkdóma í blóði og þjálfuðum í lyfjagjöf og meðhöndlun hjá sjúklingum sem fá meðferð með Kymriah. Tocilizumab til notkunar ef frumuboðalosunarheilkenni kemur fram og neyðarbúnaður verður að vera til staðar fyrir hvern sjúkling áður en innrennslið fer fram. Meðferðarstöðin verður að hafa aðgang að viðbótarskömmtum af tocilizumabi innan 8 klukkustunda. Í þeim undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem tilgreindur er á lista Lyfjastofnunar Evrópu yfir lyf sem skortur er á (European Medicines Agency shortage catalogue) verða önnur viðeigandi úrræði til að meðhöndla frumuboðalosunarheilkenni í stað tocilizumabs að vera til staðar áður en innrennslið fer fram.

Kymriah er eingöngu ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4). Framleiðsla og losun Kymriah tekur yfirleitt um 3-4 vikur.

#### Skammtar

##### Skammtar hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði

- Fyrir sjúklinga 50 kg og léttari: 0,2 til 5 x 10<sup>6</sup> CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur/kg líkamsþyngdar.
- Fyrir sjúklinga þyngri en 50 kg: 0,1 til 2,5 x 10<sup>8</sup> CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur (ekki byggt á þyngd).

##### Skammtar hjá fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueítílæxli og sjúklingum með eítílþúaeítílæxli

- 0,6 til 6 x 10<sup>8</sup> CAR-jákvæðar lífvænlar T-frumur (ekki byggt á þyngd).

##### Undirbúningsmeðferð fyrir meðferð (eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð [lymphodepleting chemotherapy])

Staðfesta verður að Kymriah sé tiltækt áður en eítílfrumueyðandi meðferð er hafin. Vegna ábendinganna B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði og dreift B-stórfrumueítílæxli er mælt með því að innrennsli með Kymriah sé gefið 2 til 14 sólarhringum eftir að eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er lokið. Ráðlagt er að gefa innrennsli með Kymriah við eítílþúaeítílæxli 2 til 6 sólarhringum eftir að eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er lokið.

Sleppa má eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð ef sjúklingurinn er með verulega frumufæð t.d. ef fjöldi hvíttra blóðfrumna er ≤1.000 frumur/μl viku fyrir innrennsli.

Verði meira en 4 vikna seinkun milli þess að eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð ljúki og innrennsli eigi sér stað og fjöldi hvíttra blóðfrumna er >1.000 frumur/μl, á að gefa sjúklingnum aftur eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð áður en hann fær Kymriah.

### B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði

Ráðlögð áætlun um eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er:

- Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup> í bláæð daglega í 4 sólarhringa) og cyclophosphamid (500 mg/m<sup>2</sup> í bláæð daglega í 2 sólarhringa sem hefst með fyrsta skammtinum af fludarabini).

Ef sjúklingurinn hefur áður fengið 4. stigs blæðandi blöðrubólgu við notkun cyclophosphamids, eða ekki sýnt svörun við krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cyclophosphamid sem gefin var stuttu fyrir eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, á að fylgja eftirfarandi áætlun:

- Cytarabin (500 mg/m<sup>2</sup> í bláæð daglega í 2 sólarhringa) og etoposid (150 mg/m<sup>2</sup> í bláæð daglega í 3 sólarhringa sem hefst með fyrsta skammtinum af cytarabini).

### Dreift B-stórfrumueitilæxli og eitilbúaeitilæxli

Ráðlögð áætlun um eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er:

- Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup> í bláæð daglega í 3 sólarhringa) og cyclophosphamid (250 mg/m<sup>2</sup> í bláæð daglega í 3 sólarhringa sem hefst með fyrsta skammtinum af fludarabini).

Ef sjúklingurinn hefur áður fengið 4. stigs blæðandi blöðrubólgu við notkun cyclophosphamids, eða ekki sýnt svörun við krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cyclophosphamid sem gefin var stuttu fyrir eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, á að fylgja eftirfarandi áætlun:

- Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup> í bláæð daglega í 2 sólarhringa).

### For-lyfjameðferð

Til að minnka möguleg bráðaviðbrögð við innrennsli er mælt með því að sjúklingar fái for-lyfjagjöf með parasetamóli og dífenhydramíni eða öðru H1 andhistamínlyfi innan u.þ.b. 30 til 60 mínútna fyrir innrennsli með Kymriah. Barkstera skal aldrei nota nema ef lífshættulegt neyðarástand verður (sjá kafla 4.4).

### Klínískt mat fyrir innrennsli

Seinka skal meðferð með Kymriah hjá sumum sjúklingahópum sem eru í áhættu (sjá kafla 4.4).

### Eftirlit eftir innrennsli

- Fylgjast skal með sjúklingum daglega fyrstu 10 dagana eftir innrennsli með tilliti til teikna og einkenna hugsanlegs frumuboðalosunarheilkennis, aukaverkana frá taugakerfi og annarra eiturverkana. Læknar skulu íhuga innlögn á sjúkrahús fyrstu 10 dagana eftir innrennsli eða við fyrstu teikn/einkenni frumuboðalosunarheilkennis og/eða aukaverkanir frá taugakerfi.
- Eftir fyrstu 10 dagana eftir innrennslið skal fylgjast með sjúklingnum samkvæmt ákvörðun læknisins.
- Gefa skal sjúklingum fyrirsmæli um að halda sig í nálægð (innan við 2 klst. ferðlag) við viðurkennda meðferðarstöð í a.m.k. 4 vikur eftir innrennsli.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn

*B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði:* Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum yngri en 3 ára.

*Dreift B-stórfrumueitilæxli og eitilbúaeitilæxli:* Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kymriah hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Aldraðir

*B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði:* Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kymriah hjá þessum sjúklingahópi.

*Dreift B-stórfrumueitilæxli og eitilbúaeitilæxli:* Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Sjúklingar sermjákvæðir fyrir lifrabólgu B veiru (HBV), lifrabólgu C veiru (HCV) og alnæmisveiru (HIV)

Engin reynsla er af framleiðslu Kymriah fyrir sjúklinga með jákvæð próf fyrir HIV, virka HBV eða virka HCV sýkingu. Efni úr hvítfrumuskiþjun frá þessum sjúklingum verður ekki notað til framleiðslu á Kymriah. Skima verður fyrir HBV, HCV og HIV samkvæmt klínískum leiðbeiningum áður en frumum er safnað fyrir framleiðslu.

Lyfjagjöf

Kymriah er eingöngu til notkunar í bláæð.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Kymriah skulu grípa til viðeigandi varúðarráðstafana (nota hanska og gleraugu) til að forðast að smitsjúkdómar geti hugsanlega borist á milli eins og við á um öll efni sem koma frá mönnum.

Undirbúningur fyrir innrennsli

Fyrir innrennsli með Kymriah, verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari nauðsynlegu einkvæmu sjúklungaupplýsingunum sem fram koma á innrennslispokanum (pokunum).

Samræma þarf tímasetningu þíðingar Kymriah og innrennslis. Sjá kafla 6.6 varðandi upplýsingar um skoðun og þíðingu innrennslispokans. Staðfesta skal upphafstíma innrennslis fyrirfram og aðlaga að þíðingu þannig að Kymriah sé tilbúið til innrennslis þegar viðtakandinn er reiðubúinn. Um leið og Kymriah hefur þiðnað og það er við herbergishita (20°C-25°C) skal gefa innrennslið á innan við 30 mínútum til að viðhalda hámarks lífvænleika, þ.m.t. öll hlé meðan á innrennslinu stendur.

Lyfjagjöf

Gefa skal Kymriah með innrennsli í bláæð í gegnum latexfrían bláæðalegg án hvítfrumu-eyðandi síu, u.þ.b. 10 til 20 ml á mínútu með þyngdarflæði (gravity flow). Gefa skal allt innihald innrennslispokans (pokanna) með innrennsli. Nota skal natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til að undirbúa æðalegginn fyrir innrennsli og til að skola eftir innrennsli. Þegar allt rúmmálið af Kymriah hefur verið gefið með innrennsli á að skola innrennslispokann með 10 til 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og gefa til að tryggja að eins margar frumur og mögulegt er séu gefnar sjúklingnum með innrennsli.

Ef magn Kymriah sem gefa á er ≤20 ml má gefa hleðsluskammt í bláæð (intravenous push) sem annan valkost við lyfjagjöf.

Varðandi sérstakar varúðarráðstafanir við förgun, sjá kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Taka verður tillit til frábendinga við eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til að tryggja rekjanleika verður að geyma upplýsingar um heiti lyfsins, lotunúmer og nafn sjúklingsins í 30 ár.

##### Ástæður til að seinka meðferð

Vegna áhættunnar í tengslum við meðferð með Kymriah skal seinka innrennsli ef sjúklingur hefur einhvern eftirfarandi kvilla:

- Alvarleg aukaverkun sem ekki hefur gengið til baka (sérstaklega lungnaviðbrögð, hjartaviðbrögð eða lágþrýstingur) eftir fyrri krabbameinslyfjameðferðir.
- Virk sýking sem ekki næst stjórn á.
- Virk hýsilsótt.
- Marktæk klínísk versnun á byrði hvítblæðis eða hraður framgangur eitilfrumuæxlis eftir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

##### Gjöf blóðs, líffæris, vefs og frumna

Sjúklingar sem fá meðferð með Kymriah skulu ekki gefa blóð, líffæri, vef eða frumur.

##### Virkt hvítblæði eða eitlaæxli í miðtaugakerfi

Takmörkuð reynsla er af notkun Kymriah hjá sjúklingum með virkt hvítblæði í miðtaugakerfi og virkt eitlaæxli í miðtaugakerfi. Þess vegna hefur áhætta/ávinningur ekki verið staðfest hjá þessum hópi.

##### Frumuboðalosunarheilkenni

Frumuboðalosunarheilkenni, þ.m.t. banvæn eða lífshættuleg tilvik, hafa oft sést eftir innrennsli með Kymriah (sjá kafla 4.8). Í nærri öllum tilvikum kom frumuboðalosunarheilkenni fram 1 til 10 sólarhringum (miðgildi upphafs 3 sólarhringar) eftir Kymriah innrennsli hjá börnum og ungum fullorðnum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði, 1 til 9 sólarhringum (miðgildi upphafs 3 sólarhringar) eftir Kymriah innrennsli hjá fullorðnum með dreift B-stórfrumueitilæxli og 1 til 14 sólarhringum (miðgildi upphafs 4 sólarhringar) eftir Kymriah innrennsli hjá fullorðnum með eitilbúaeitilæxli. Miðgildi tímans þar til frumuboðalosunarheilkenni hjaðnaði var 8 sólarhringar hjá sjúklingum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði, 7 sólarhringar hjá sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli og 4 sólarhringar hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli.

Einkenni frumuboðalosunarheilkennis geta verið hár hiti, stirðleiki, vöðvaverkir, liðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, svitamyndun, útbrot, lystarleysi, þreyta, höfuðvekur, lágþrýstingur, mæði, hraðöndun, súrefnisskortur og hraðtaktur. Líffæranstarfsemi getur einnig komið fram þ.m.t. skert hjartastarfsemi, skert nýrnastarfsemi og lifrarskaði ásamt hækkuðum aspartat amínótransferasa (ASAT), hækkuðum alanín amínótransferasa (ALAT) eða hækkuðu heildarbilrubini. Í sumum tilvikum getur dreift blóðstorknun með lágum gildum fibrinogens, heilkenni háráðaleka, stórátfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome) og og eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis) komið fram þegar frumuboðalosunarheilkenni hefur verið til staðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til teikna eða einkenna þessara aukaverkana, þ.m.t. hita.

Áhættuþættir fyrir verulegt frumuboðalosunarheilkenni hjá börnum og ungum fullorðnum með B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði eru: mikil æxlisbyrði fyrir innrennsli, æxlisbyrði eftir eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð sem ekki næst stjórn á eða fer versnandi, virk sýking og snemmkominn hiti eða frumuboðalosunarheilkenni eftir innrennsli með Kymriah. Mikil æxlisbyrði fyrir Kymriah innrennsli var staðfest sem áhættuþáttur alvarlegs frumuboðalosunarheilkennis hjá fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueítílæxli.

Fyrir gjöf Kymriah hjá börnum og ungum fullorðnum með B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði á að reyna að minnka æxlisbyrði og hafa stjórn á henni.

Við öllum ábendingum skal veita viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við sýkingum og tryggja skal að allar sýkingar sem eru til staðar hafi hjaðnað. Sýkingar geta einnig komið fram við frumuboðalosunarheilkenni og geta aukið hættuna á dauðsfalli.

#### Meðferð við frumuboðalosunarheilkenni af völdum Kymriah

Meðferð frumuboðalosunarheilkennis á eingöngu að byggjast á klínískum einkennum sjúklings og í samræmi við áætlun um meðferð við frumuboðalosunarheilkenni í töflu 1. Meðferð sem beinist gegn IL-6, eins og tocilizumab, hefur verið gefin við miðlungs og verulegu frumuboðalosunarheilkenni af völdum Kymriah. Einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling verður að vera til staðar og aðgengilegur til gjafar fyrir innrennsli með Kymriah. Meðferðarstöðin verður að hafa aðgang að viðbótarskömmtum af tocilizumabi innan 8 klukkustunda. Í þeim undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem tilgreindur er á lista Lyfjastofnunar Evrópu yfir lyf sem skortur er á (European Medicines Agency shortage catalogue) verður meðferðarstöðin að hafa aðgang að öðrum viðeigandi úrræðum í stað tocilizumabs til að meðhöndla frumuboðalosunarheilkenni.

Gefa má barkstera ef um lífshættuleg bráðatilvik er að ræða. Tisagenlecleucel heldur áfram að dreifast og viðhaldast eftir gjöf tocilizumabs og barkstera. Sjúklingum með verulega vanstarfsemi hjarta á að veita viðhaldsmeðferð samkvæmt stöðlum um bráðameðferð og íhuga skal að grípa til aðgerða eins og ómskoðunar af hjarta. TNF blokkar eru ekki ráðlagðir til meðferðar við frumuboðalosunarheilkenni af völdum Kymriah.

**Tafla 1 Áætlun um meðferð við frumuboðalosunarheilkenni**

Alvarleiki frumuboðalosunarheilkennis	Meðferð við einkennum	Tocilizumab	Barksterar
Væg einkenni sem eingöngu þarfnast einkenameðferðar t.d. - lágur hiti - þreyta - lystarleysi	Útiloka á aðrar orsakir (t.d. sýkingar) og meðhöndla tiltekin einkenni með t.d. hitalækkandi lyfjum, uppsöluhemjandi lyfjum, verkjalyfjum o.s.frv. Ef daufkýrningafæð er til staðar á að gefa sýklalyf samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum	Á ekki við	Á ekki við
Einkenni sem þarfnast meðalmikils inngríps: - hár hiti - súrefnisskortur - vægur lágþrýstingur	Hitalækkandi lyf, súrefni, vökvagjöf í bláæð og/eða lágskammta æðþrengjandi lyf eftir þörfum Meðferð annarra eiturverkana á líffæri samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum	Ef enginn bati verður eftir einkenameðferð á að gefa tocilizumab í bláæð á 1 klst.: - 8 mg/kg (mest 800 mg) ef líkamsþyngd $\geq 30$ kg - 12 mg/kg ef líkamsþyngd $< 30$ kg Ef enginn bati verður, á að endurtaka á 8 klst. fresti (að hámarki 4 skammtar)*	Ef enginn bati verður innan 12-18 klst. á meðferð með tocilizumabi, á að gefa 2 mg/kg sólarhrings-skammt af metýlprednisólóni í bláæð (eða jafngildi) þar til ekki er lengur þörf á æðþrengjandi lyfi og súrefni, þá er skammturinn minnkaður smám saman*
Einkenni sem þarfnast stórtæks inngríps: - súrefnisskortur sem krefst háflæði súrefnisgjafar eða - lágþrýstingur sem krefst stórra eða endurtekinnna skammta æðþrengjandi lyfja	Háflæði súrefni Vökvagjöf í bláæð og háskammta æðþrengjandi lyf Meðferð annarra eiturverkana á líffæri samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum		
Lífshættuleg einkenni: - óstöðugleiki í blóðflæði þrátt fyrir vökvagjöf í bláæð og æðþrengjandi lyf - versnandi andnaud - hröð klínísk versnun	Vélræn öndun Vökvagjöf í bláæð og háskammta æðþrengjandi lyf Meðferð annarra eiturverkana á líffæri samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum		
* Ef enginn bati verður eftir notkun tocilizumabs og stera á að íhuga aðrar and-frumuboða- og and-T-frumumeðferðir í samræmi við viðmiðunarreglur viðkomandi stofnunar og útgefnar leiðbeiningar.			

Grípa má til annarra úrræða við frumuboðalosunarheilkenni samkvæmt viðeigandi leiðbeiningum stofnunarinnar eða fræðilegra leiðbeininga.

## Aukaverkanir á taugakerfi

Aukaverkanir á taugakerfi, einkum heilakvilli, ringlun eða óráð geta oft komið fyrir með Kymriah og geta verið alvarlegar eða lífshættulegar (sjá kafla 4.8). Önnur merki voru m.a. skert meðvitundarstig, flog, málstol og taltruflun. Meirihluti aukaverkana á taugakerfi kom fyrir innan 8 vikna eftir innrennsli með Kymriah og voru skammvinnar. Miðgildi tíma þar til fyrstu aukaverkanir á taugakerfi komu fram hvenær sem er eftir innrennsli með Kymriah var 8 dagar við B-frumu eitilfrumuhvítblæði, 6 dagar við dreifðu B-stórfrumueitilæxli og 9 dagar við eitilbúaeitilæxli. Miðgildi tíma að hjöðnun var 7 dagar við B-frumu eitilfrumuhvítblæði, 13 dagar við dreifðu B-stórfrumueitilæxli og 2 dagar við eitilbúaeitilæxli. Aukaverkanir á taugakerfi geta verið samtímis frumuboðalosunarheilkenni, eftir að frumuboðalosunarheilkenni hefur hjaðnað eða án þess að frumuboðalosunarheilkenni sé til staðar.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til aukaverkana á taugakerfi. Ef aukaverkanir á taugakerfi koma fram skal greina ástæður og veita meðferð samkvæmt undirliggjandi lífeðlismeinafræði og í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

## Sýkingar og daufkyrningafæð með hita

Sjúklingar með virka sýkingu sem ekki hefur náðst stjórn á skulu ekki byrja á meðferð með Kymriah fyrr en sýkingin hefur hjaðnað. Fyrir innrennsli með Kymriah skal fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum fylgja stöðluðum leiðbeiningum á grundvelli stigs fyrri ónæmisbælingar.

Alvarlegar sýkingar, þ.m.t lífshættulegar eða banvænar sýkingar, í sumum tilvikum síðkomnar, hafa oft komið fyrir hjá sjúklingum eftir innrennsli með Kymriah (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar og veita þeim viðeigandi meðferð. Gefa skal sýklalyf fyrirbyggjandi og gera eftirlitspróf fyrir og meðan á meðferð með Kymriah stendur eftir því sem við á. Þekkt er að sýkingar flækja framgang og meðferð frumuboðalosunarheilkennis sem er til staðar. Hafa þarf í huga líkur á tækifærissýkingum í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með aukaverkanir á taugakerfi og leggja viðeigandi mat á greiningu.

Daufkyrningafæð með hita sást oft hjá sjúklingum eftir innrennsli með Kymriah (sjá kafla 4.8) og getur verið samtímis frumuboðalosunarheilkenni. Ef daufkyrningafæð með hita kemur fram skal meta sýkingu og veita viðeigandi meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum, vökva og annarri stuðningsmeðferð, eins og lækisfræðilega á við.

Hjá sjúklingum sem ná algjöru sjúkdómshléi eftir Kymriah, geta lág gildi immunoglóbúlíns sem fylgja aukið hættuna á sýkingum. Hefja skal eftirlit með teiknum og einkennum sýkingar í samræmi við aldur og hefðbundnar sértækar leiðbeiningar.

## Langvarandi frumufæð

Frumufæð getur haldið áfram í nokkrar vikur eftir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og innrennsli með Kymriah og skal veita meðferð í samræmi við hefðbundnar leiðbeiningar. Meirihluta sjúklinga sem var með frumufæð á degi 28 eftir meðferð með Kymriah batnaði að 2. stigs eða lægri innan þriggja mánaða eftir meðferð hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði og dreift B-stórfrumueitilæxli og innan sex mánaða hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli. Langvarandi frumufæð hefur tengst aukinni hættu á sýkingu. Merg-vaxtarþættir, sérstaklega hvítkorna/átfrumu-vaxtarþáttur (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) geta mögulega gert einkenni frumuboðalosunarheilkennis verri og eru ekki ráðlagðir fyrstu 3 vikurnar eftir innrennsli með Kymriah eða þar til frumuboðalosunarheilkenni hefur hjaðnað.

## Meðferðartengt krabbamein

Sjúklingar sem fá meðferð með Kymriah geta fengið meðferðartengt krabbamein eða krabbamein þeirra getur komið aftur. Fylgjast skal með þeim alla ævi með tilliti til meðferðartengds krabbameins. Ef meðferðartengt krabbamein kemur fram skal hafa samband við fyrirtækið til að fá fyrirmæli um söfnun sjúklingssýna til prófunar.

## Gammaglóbúlínlækkun

Gammaglóbúlínlækkun og gammaglóbúlínþurrð getur komið fyrir hjá sjúklingum eftir innrennsli með Kymriah. Fylgjast skal með gildum ónæmisglóbúlíns eftir meðferð með Kymriah. Hjá sjúklingum með lág gildi ónæmisglóbúlíns skal grípa til fyrirbyggjandi aðgerða eins og að vera á varðbergi gagnvart sýkingu, fyrirbyggjandi gjöf sýklalyfja og uppbót með ónæmisglóbúlíni í samræmi við aldur og staðlaðar leiðbeiningar.

## Æxlislýsuheilkenni

Stöku sinnum hefur sést æxlislýsuheilkenni, sem getur verið verulegt. Til að lágmarka hættu á æxlislýsuheilkenni skulu sjúklingar með hækkuð gildi þvagsýru eða mikla æxlisbyrði fá allopurinol eða aðra fyrirbyggjandi meðferð fyrir innrennsli með Kymriah. Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum æxlislýsuheilkennis og veita meðferð við tilvikum í samræmi við staðlaðar leiðbeiningar.

## Sjúkdómar samhliða

Sjúklingar með sögu um virka sjúkdóma í miðtaugakerfi eða ófullnægjandi starfsemi nýrna, lifrar, lungna eða hjarta máttu ekki taka þátt í rannsóknunum. Líklegt er að þessir sjúklingar séu viðkvæmari fyrir afleiðingum aukaverkananna sem lýst er hér á eftir og þurfi sérstaka athygli.

## Fyrri stofnfrumuígræðsla

Ekki er ráðlagt að sjúklingar fái Kymriah innan 4 mánaða frá því að þeir gengust undir ósamgena stofnfrumuígræðslu vegna hugsanlegrar hættu á að Kymriah geti gert hýsilsótt verri. Hvítfrumuskiljun fyrir framleiðslu Kymriah skal framkvæma a.m.k. 12 vikum eftir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

## Sermisrannsókn

Engin reynsla liggur fyrir um framleiðslu Kymriah handa sjúklingum með jákvæð próf fyrir lifrabólgu B veiru (HBV), lifrabólgu C veiru (HCV) og HIV.

Framkvæma verður skimun fyrir HBV, HCV og HIV í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en frumum er safnað fyrir framleiðslu. Endurvirkjun HBV getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem beinast gegn B frumum og getur leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða.

## Fyrri meðferð með and-CD19

Takmörkuð reynsla er af notkun Kymriah hjá sjúklingum sem fengið hafa fyrri meðferð sem beint var að CD19. Notkun Kymriah er ekki ráðlögð ef sjúklingur hefur fengið bakslag með CD19-neikvæðu hvítblæði eftir fyrri and-CD19 meðferðir.

## Truflun á rannsóknum á sermi

Vegna takmarkaðrar og stuttrar spannar sams konar genaupplýsinga milli lentiveirugenaferjunnar sem notuð er til að búa Kymriah til og HIV geta sum HIV kjarnsýrupróf (nucleic acid test) gefið falska jákvæða niðurstöðu.

## Natríum- og kalíuminnihald

Lyfið inniheldur 24,3 til 121,5 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 1 til 6% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

## Innihald af dextransi 40 og dímetýlsúlfoxíði (DMSO)

Lyfið inniheldur 11 mg dextransi 40 og 82,5 mg dímetýlsúlfoxíði (DMSO) í hverjum ml. Þekkt er að bæði þessi hjálparefni geta mögulega valdið bráðaofnæmisviðbrögðum eftir lyfjagjöf með inndælingu. Fylgjast skal náið með öllum sjúklingum meðan á innrennsli stendur.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum vegna lyfjahvarfa eða lyfhrifa tisagenlecleucels. Samhliðagjöf efna sem þekkt er að hamla starfsemi T-frumna hefur ekki verið rannsökuð á formlegan hátt. Gjöf lágskammta stera samkvæmt áætlun um meðferð við frumuboðalosunarheilkenni hefur ekki áhrif á frumufjölgun (expansion) og stöðugleika CAR-T frumna. Samhliðagjöf efna sem þekkt er að örvi starfsemi T-frumna hefur ekki verið rannsökuð og áhrifin eru óþekkt.

### Lifandi bóluefni

Öryggi bólusetningar með lifandi bóluefni meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Kymriah hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning með lifandi bóluefni er ekki ráðlögð í a.m.k. 6 vikur fyrir upphaf eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar, meðan á meðferð með Kymriah stendur og þar til ónæmisbati næst eftir meðferð með Kymriah.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Staðfesta skal hjá konum á barneignaraldri hvort um þungun sé að ræða áður en meðferð með Kymriah er hafin.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð varðandi upplýsingar um þörfina á öruggri getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um útsetningu til að veita ráðleggingar varðandi lengd notkunar getnaðarvarna eftir meðferð með Kymriah.

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kymriah á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar með Kymriah til að meta hvort það geti skaðað fóstur þegar þungaðri konu er gefið lyfið (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort mögulegt sé að Kymriah geti flust yfir í fóstur yfir fylgju og geti haft eiturverkanir á fóstur, þar með talið B-frumu eítílfrumnafæð. Kymriah er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Fræða skal þungaðar konur um hugsanlega hættu fyrir fóstrið. Ræða skal þungun eftir meðferð með Kymriah við lækinn sem sér um meðferðina. Þungaðar konur sem fengið hafa Kymriah geta verið í hættu á gammaglóbúlínlækkun. Meta skal gildi ónæmisglóbúlíns hjá nýfæddum börnum mæðra sem fengið hafa Kymriah.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Kymriah frumur skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Fræða skal konur sem eru með barn á brjósti um mögulega áhættu fyrir barnið á brjósti.

Eftir gjöf Kymriah, skal ræða brjóstgjöf við lækinn sem sér um meðferðina.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Kymriah á frjósemi. Áhrif Kymriah á frjósemi karla og kvenna hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Kymriah hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna möguleikans á aukaverkunum á taugakerfi, þ. á m. breytt andlegt ástand eða flog, eru sjúklingar sem fá Kymriah í hættu á breyttri eða minnkaðri meðvitund eða samhæfingu vikurnar 8 eftir innrennsli.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Mat á öryggi var byggt á alls 291 sjúklingi (börn og ungir fullorðnir með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði, dreift B-stórfrumueitilæxli og eitilbúaeitilæxli) sem fengu Kymriah í þremur fjölsetra klínískum lykilrannsóknum.

#### *B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði*

Aukaverkanirnar sem lýst er í þessum kafla voru einkennandi hjá 79 sjúklingum sem fengu innrennsli með Kymriah í fjölsetra klínísku lykilrannsókninni CCTL019B2202.

Algengustu aukaverkanirnar sem ekki höfðu áhrif á blóðmynd voru frumuboðalosunarheilkenni (77%), sýkingar (72%), gammaglóbúlínlækkun (53%), hiti (42%) og minnkuð matarlyst (38%).

Algengustu óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar sem höfðu áhrif á blóðmynd voru fækkun hvítra blóðfrumna (100%), minnkað hemóglóbín (100%), fækkun daufkyrninga (100%), fækkun eitilfrumna (100%) og fækkun blóðflagna (97%).

Greint var frá aukaverkunum af stigi 3 og 4 hjá 89% sjúklinga. Algengasta aukaverkunin af stigi 3 og 4 sem ekki hafði áhrif á blóðmynd var frumuboðalosunarheilkenni (48%).

Algengustu óeðlilegu blóðgildi af stigi 3 og 4 samkvæmt rannsóknaniðurstöðum voru fækkun hvítra blóðfrumna (97%), fækkun eitilfrumna (96%), fækkun daufkyrninga (95%), fækkun blóðflagna (77%) og minnkað hemóglóbín (48%).

Aukaverkanir af stigi 3 og 4 sáust oftast innan fyrstu 8 viknanna eftir innrennsli (82% af sjúklingum) samanborið við eftir 8 vikur eftir innrennsli (51% af sjúklingum).

#### *Dreift B-stórfrumueitilæxli*

Aukaverkanirnar sem lýst er í þessum kafla voru einkennandi hjá 115 sjúklingum sem fengu innrennsli með Kymriah í einni allsherjar alþjóðlegri fjölsetra rannsókn, þ.e. klínísku lykilrannsókninni CCTL019C2201 sem enn er í gangi.

Algengustu aukaverkanirnar sem ekki höfðu áhrif á blóðmynd voru frumuboðalosunarheilkenni (57%), sýkingar (58%), hiti (35%), niðurgangur (31%), ógleði (29%), þreyta (27%) og lágþrýstingur (25%).

Algengustu óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar sem höfðu áhrif á blóðmynd voru fækkun eitilfrumna (100%), fækkun hvítra blóðfrumna (99%), minnkað hemóglóbín (99%), fækkun daufkyrninga (97%) og fækkun blóðflagna (95%).

Greint var frá aukaverkunum af stigi 3 og 4 hjá 88% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 og 4 sem ekki höfðu áhrif á blóðmynd voru sýkingar (34%) og frumuboðalosunarheilkenni (23%).

Algengustu (>25%) óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar sem höfðu áhrif á blóðmynd af stigi 3 og 4 voru fækkun eitilfrumna (95%), fækkun daufkyrninga (82%), fækkun hvítra blóðfrumna (78%), minnkað hemóglóbín (59%) og fækkun blóðflagna (56%).

Aukaverkanir af stigi 3 og 4 sáust oftast fyrstu 8 vikurnar frá innrennsli (82%) heldur en 8 vikum eftir innrennsli (48%).

#### Eitilbúaeitilæxli

Aukaverkanirnar sem lýst er í þessum kafla voru einkennandi hjá 97 sjúklingum sem fengu innrennsli með Kymriah í einni allsherjar alþjóðlegri fjölsetra rannsókn, þ.e. klínísku lykilrannsókninni CCTL019E2202 sem er enn í gangi.

Algengustu aukaverkanirnar sem ekki höfðu áhrif á blóðmynd (>25%) voru frumuboðalosunarheilkenni (50%), sýkingar (50%) og höfuðverkur (26%).

Algengustu óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar sem höfðu áhrif á blóðmynd voru minnkað hemóglóbín (94%), fækkun eitilfrumna (92%), fækkun hvítra blóðfrumna (91%), fækkun daufkyrninga (89%) og fækkun blóðflagna (89%).

Greint var frá aukaverkunum af stigi 3 og 4 hjá 75% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 og 4 sem ekki höfðu áhrif á blóðmynd voru sýkingar (16%).

Algengustu (>25%) óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar sem höfðu áhrif á blóðmynd af stigi 3 og 4 voru fækkun eitilfrumna (87%), fækkun hvítra blóðfrumna (74%), fækkun daufkyrninga (71%), fækkun blóðflagna (26%) og minnkað hemóglóbín (25%).

Aukaverkanir af stigi 3 og 4 sáust oftast fyrstu 8 vikurnar frá innrennsli (70%) heldur en 8 vikum eftir innrennsli (40%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem lýst er í þessum kafla greindust hjá 79, 115 og 97 sjúklingum í klínísku fjölsetra lykilrannsóknunum sem enn standa yfir (CCTL019B2202, CCTL019C2201 og CCTL019E2202). Aukaverkanir úr þessum klínísku rannsóknum (tafla 2) eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni, með algengustu aukaverkunina fyrst, samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 2 Aukaverkanir sem sást í klínískum rannsóknum**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra<sup>1)</sup></b>	
Mjög algengar:	Sýkingar – ótilgreindur sýkill, veirusýkingar, bakteríusýkingar
Algengar:	Sveppasýkingar
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög algengar:	Blóðleysi, blæðing <sup>2)</sup> , daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Algengar:	Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti, hvítfrumnafæð, blóðfrumnafæð, storkukvilli, eitilfrumnafæð
Sjaldgæfar:	B-frumubrestur
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Mjög algengar:	Frumuboðalosunarheilkenni, gammaglóbúlínlækkun <sup>3)</sup>
Algengar:	Innrennlistengd viðbrögð, hýsilsótt <sup>4)</sup>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar:	Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðmagnesiumlækkun
Algengar:	Blóðalbúmínulækkun <sup>5)</sup> , blóðsykurshækkun, blóðnatríumlækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalsíumhækkun, æxlislýsuheilkenni, blóðkalíumhækkun, blóðfosfathækkun, blóðnatríumhækkun, blóðmagnesiumhækkun, aukið ferritin í blóði <sup>6)</sup> , blóðkalsíumlækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar:	Kvíði, óráð <sup>7)</sup> , svefnraskanir <sup>8)</sup>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar:	Höfuðverkur <sup>9)</sup> , heilakvilli <sup>10)</sup>
Algengar:	Sundl <sup>11)</sup> , útlægur taugakvilli <sup>12)</sup> , skjálfti <sup>13)</sup> , hreyfiröskun <sup>14)</sup> , flog <sup>15)</sup> , talröskun <sup>16)</sup> , taugaverkir <sup>17)</sup> , heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)**
Sjaldgæfar:	Blóðþurrðarheillaslag, hreyfiglöp <sup>18)</sup>
<b>Augu</b>	
Algengar:	Sjónskerðing <sup>19)</sup>
<b>Hjarta</b>	
Mjög algengar:	Hraðtaktur <sup>20)</sup>
Algengar:	Hjartabilun <sup>21)</sup> , hjartastopp, gáttatif
Sjaldgæfar:	Aukaslög frá slegli
<b>Æðar</b>	
Mjög algengar:	Lágþrýstingur <sup>22)</sup>
Algengar:	Segamyndun <sup>23)</sup> , heilkenni háráðaleka, háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Hörundsroði
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Mjög algengar:	Hósti <sup>24)</sup> , mæði <sup>25)</sup> , súrefnisskortur
Algengar:	Verkur í munn og koki <sup>26)</sup> , lungnabjúgur <sup>27)</sup> , nefstífla, fleiðruvökvi, hraðöndun, brátt andnaðarheilkenni
Sjaldgæfar:	Lungnaíferð
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar:	Niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða, kviðverkur <sup>28)</sup>
Algengar:	Munnbólga, þaninn kviður, munnþurrkur, skínuholsvökvi
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög algengar:	Aukin lifrarendím <sup>29)</sup>
Algengar:	Blóðbilirubinhækkun
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar:	Útbrot <sup>30)</sup>
Algengar:	Kláði, roðapot, ofsvitnun, nætursviti

<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Mjög algengar:	Liðverkir, stoðkerfisverkir <sup>31)</sup>
Algengar:	Vöðvaverkir
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Mjög algengar:	Bráður nýrnaskaði <sup>32)</sup>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar:	Hiti, þreyta <sup>33)</sup> , þjúgur <sup>34)</sup> , verkur <sup>35)</sup>
Algengar:	Flensulík veikindi, þróttleysi, heilkenni fjöllíffærastarfstruflana, kuldahrollur
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar:	Fækkun eitilfrumna*, fækkun hvítra blóðfrumna*, minnkað hemóglóbín*, fækkun daufkyrninga*, fækkun blóðflagna*
Algengar:	Aukið bilirubin í blóði, þyngdartap, minnkað fibrinogen í blóði, aukið INR (International normalised ratio), aukin fibrin D tvíliða, lengdur virkjaður tromboplastin tími (activated partial thromboplastin time), lengdur protrombin tími
1)	Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra sem sagt er frá endurspegla yfirflokka.
2)	Blæðing nær yfir blæðingu frá endaparmi, blóðfyllta blöðru, blóð í þvagi, blæðingu frá holleggssvæði, heilablæðingu, blæðingu frá augnslímhúð, mar, blæðandi blöðrubólgu, blæðingu úr skeifugarnarsári, dreifða blóðstorknun í æðum, blóðnasir, mar í auga, blæðingu frá meltingarvegi, blæðingu úr tannholdi, blóðhægðir, liðblæðingu, blóðuppköst, margúl, blóðmigu, blóðhósta, miklar tíðablæðingar, blæðingu frá digurgirni, sortusaur, blæðingu í munni, blæðingu úr slímhúð, blóðfyllta blöðru í munni, skinumargúl, punktblæðingu, blæðingu úr koki, blæðingu í kjölfar aðgerðar, blæðingu frá lungum, purpura, blæðingu í sjónu, innanbasts margúl, áverkamargúl, blæðingu úr æxli, blæðing úr efri hluta meltingarvegjar og blæðingu frá fæðingarvegi.
3)	Gammaglóbúlínlækkun nær yfir minnkað ónæmisglóbúlín, minnkað ónæmisglóbúlín A í blóði, minnkað ónæmisglóbúlín G í blóði, minnkað ónæmisglóbúlín M í blóði, ónæmisskerðingu, skýribreytu almennrar ónæmisskerðingar og gammaglóbúlínlækkun.
4)	Hýsilsótt nær yfir hýsilsótt, hýsilsótt í meltingarvegi, hýsilsótt í húð.
5)	Blóðalbúmínlækkun nær yfir minnkað albúmín í blóði, blóðalbúmínlækkun.
6)	Aukið ferritin í blóði felur í sér aukið ferritin í blóði, aukið ferritin í sermi.
7)	Óráð nær yfir æsing, óráð, ofskynjanir, sjónrænar ofskynjanir, perring og eirðarleysi.
8)	Svefnröskun nær yfir svefnröskun, svefnleysi og martraðir.
9)	Höfuðverkur nær yfir höfuðverk og mígreni.
10)	Heilakvilli nær yfir minnkað stig meðvitundar, breytingar á andlegu ástandi, sjálfvirkni, vitsmunaröskun, ringlun, athyglisbrest, heilakvilla, svefnþrungna, svefnhöfga, minnisskerðingu, efnaskiptaheilakvilla og óeðlilegar hugsanir.
11)	Sundl nær yfir sundl, vönskun og yfirlið.
12)	Útlægur taugakvilli nær yfir tilfinningatruflun, náladofa, útlægan skyntaugakvilla, úttaugakvilla, ofursnertiskynjun og snertiskynsminnkun.
13)	Skjálfti nær yfir hreyfitruflun og skjálfta.
14)	Hreyfiröskun nær yfir vöðvakrampa, vöðvayrki, vöðvakippi og vöðvaverk.
15)	Flog nær yfir flog, altæk krampaflog og síflog.
16)	Talröskun nær yfir talröskun, þvoglumælggi og málstol.
17)	Taugaverkur nær yfir taugaverk og þjótak.
18)	Hreyfiglöp ná yfir hreyfiglöp og rangseilingu (dysmetria).
19)	Sjónskerðing nær yfir þokusjón og skerta sjón.
20)	Hraðtaktur nær yfir skútahraðtakt, ofanslegilshraðtakt, hraðtakt.
21)	Hjartabilun nær yfir hjartabilun, vanstarfsemi vinstri slegils, blóðfylluhjartabilun og vanstarfsemi hægri slegils.
22)	Lágþrýstingur nær yfir lágþrýsting og réttstöðuþrýstingsfall.
23)	Segamyndun nær yfir djúpbláæðasega, segarek, lungnasegarek, blóðsega, holæðasega og bláæðasega.
24)	Hósti nær yfir hósta, hósta með uppgangi og hóstaheilkenni í efri öndunarvegi.
25)	Mæði nær yfir bráða öndunarbílun, mæði, áreynslumæði, andnauð og öndunarbílun.
26)	Verkur í munni og koki nær yfir verk í munni og verk í munni og koki.
27)	Lungnabjúgur nær yfir bráðan lungnabjúg og lungnabjúg.

- 28) Kviðverkur nær yfir kviðverk, verk ofarlega í kviðarholi og óþægindi í kviðarholi.
- 29) Aukin lifrarendím ná yfir aukinn alanín amínótransferasa, aukinn aspartat amínótransferasa, aukinn alkalískan fosfatas í blóði, aukin lifrarendím, aukna transamínasa.
- 30) Útbrot ná yfir húðbólgu, þrymlabólulúka húðbólgu, snertihúðbólgu, útbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og útbrot með kláða.
- 31) Stoðkerfisverkir ná yfir bakverk, beinverk, verk í síðu, stoðkerfisbrjóstverk, stoðkerfisverk, verk í hálsi, brjóstverk sem ekki er frá hjarta.
- 32) Bráður nýrnaskaði nær yfir bráðan nýrnaskaða, þvagleysi, blóðnituraukningu, óeðlilegt kreatínín í blóði, aukið kreatínín í blóði, nýrnabilun, vanstarfsemi nýrnapipla og nýrnapipladrep.
- 33) Þreyta nær yfir þreytu og slen.
- 34) Bjúgur nær yfir vökvasöfnun, ofgnótt vökva (fluid overload), útlægan bjúg, útbreiddan bjúg, staðbundinn bjúg, andlitsbjúg og útlægan þrota.
- 35) Verkur nær yfir verk og verk í útlím.
- \* Tíðni er byggð á rannsóknarstofugildum. Sjúklingar eru aðeins taldir fyrir verstu stigun aukaverkunar sem kom fram eftir upphaf rannsóknarinnar.
- \*\* Einkenni eða vísbendingar geta farið vaxandi og geta falið í sér málstol, minnkað meðvitundarstig, skerta vitsmunalega færni, vöðvamáttleysi, flog og heilabjúg.

### Lýsing valinna aukaverkana

#### Frumuboðalosunarheilkenni (cytokine release syndrome)

Í klínísku rannsókninni sem enn er í gangi hjá börnum og ungum fullorðnum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði (N=79), var greint frá frumuboðalosunarheilkenni hjá 77% sjúklinga (48% með 3. eða 4. stigs). Tvö dauðsföll áttu sér stað innan 30 sólarhringa frá innrennsli með tisagenlecleuceli, þ. á m. lést einn sjúklingur vegna ágengs hvítblæðis þegar frumuboðalosunarheilkenni var hugsanlega til staðar og einn sjúklingur vegna banvænnar innankúpublæðingar sem varð meðan á hjaðnandi frumuboðalosunarheilkenni, rýmisheilkenni í kvið, storkukvilla og nýrnabilun stóð.

Í klínísku rannsókninni sem enn er í gangi á dreifðu B-stórfrumueitilæxli (N=115), var greint frá frumuboðalosunarheilkenni hjá 57% sjúklinga, (23% með 3. eða 4. stigs).

Í klínísku rannsókninni sem enn er í gangi á eitilbúaeitilæxli (N=97), var greint frá frumuboðalosunarheilkenni hjá 50% sjúklinga. Ekki var greint frá 3. eða 4. stigs tilviki.

Frumuboðalosunarheilkenni var flokkað samkvæmt Penn viðmiði hjá börnum og ungum fullorðnum í rannsóknunum á B-frumu bráðu eitilfrumuhvítblæði og dreifðu B-stórfrumueitilæxli á eftirfarandi hátt: Stig 1: væg viðbrögð, viðbrögð sem veita þurfti stuðningsmeðferð við; stig 2: miðlungsmikil viðbrögð, viðbrögð sem veita þurfti lyfjagjöf í bláæð við; stig 3: veruleg viðbrögð, viðbrögð þegar gefa þurfti lágskammta æðapregjandi lyf eða viðbótar súrefni; stig 4: lífhættuleg viðbrögð þegar gefa þurfti háskammta æðapregjandi lyf eða grípa til barkapræðingar; stig 5: dauðsfall.

Frumuboðalosunarheilkenni var flokkað samkvæmt Lee viðmiði í rannsókninni á eitilbúaeitilæxli á eftirfarandi hátt: Stig 1: væg almenn einkenni þar sem einkenameðferð var nauðsynleg; stig 2: einkenni sem kröfðust miðlungs inngríps eins og lágflæði súrefnis eða lágskammta æðapregjandi lyfs; stig 3: einkenni sem kröfðust stórtæks inngríps, eins og háflæði súrefnis og háskammta æðapregjandi lyfs; stig 4: lífhættuleg einkenni sem kröfðust barkapræðingar; stig 5: dauðsfall.

Varðandi klíníska meðferð við frumuboðalosunarheilkenni sjá kafla 4.4 og töflu 1.

### Sýkingar og daufkyrningafæð með hita

Hjá sjúklingum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði komu verulegar sýkingar (3. stigs og hærra), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, fram hjá 48% sjúklinga eftir innrennsli með Kymriah. Heildartíðnin (öll stig) var 73% (ótilgreint 57%, af völdum veiru 38%, bakteríu 27% og sveppa 15%) (sjá kafla 4.4). 43% sjúklinganna fengu sýkingu af einhverju tagi innan 8 vikna frá innrennsli með Kymriah.

Hjá sjúklingum með dreift B-stórfrumu eitilæxli komu verulegar sýkingar (3. stigs og hærra), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, fram hjá 34% sjúklinga. Heildartíðnin (öll stig) var 58% (ótilgreint 48%, af völdum bakteríu 15%, sveppa 11% og veiru 11%) (sjá kafla 4.4). 37% sjúklinganna fengu sýkingu af einhverju tagi innan 8 vikna.

Hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli komu verulegar sýkingar (3. eða 4. stigs) fram hjá 16% sjúklinga. Heildartíðnin (öll stig) var 50% (ótilgreint 36%, af völdum veiru 17%, baktería 6% og sveppa 2%) (sjá kafla 4.4). 19% sjúklinganna fengu sýkingu af einhverju tagi innan 8 vikna.

Veruleg daufkyrningafæð með hita (3. eða 4. stigs) kom fram hjá 34% barna og ungra fullorðinna með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði, 17% sjúklinga með dreift B-stórfrumueitilæxli og 12% sjúklinga með eitilbúaeitilæxli. Sjá kafla 4.4 varðandi meðferð við daufkyrningafæð með hita fyrir og eftir innrennsli með Kymriah.

### Langvinn frumufæð

Frumufæð er mjög algeng í tengslum við fyrri krabbameinsmeðferðir og meðferð með Kymriah.

Öll börn og ungir fullorðnir með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði voru með 3. og 4. stigs frumufæð í einhvern tíma eftir Kymriah innrennsli. Frumufæð af 3. og 4. stigi sem ekki hafði gengið til baka á 28. degi eftir Kymriah innrennsli samkvæmt rannsóknaniðurstöðum var m.a. fækkun hvíttra blóðfrumna (57%), daufkyrninga (54%), eitilfrumna (44%) og blóðflagna (42%) og minnkað hemóglóbín (13%).

Allir fullorðnir sjúklingar með dreift B-stórfrumueitilæxli voru með frumufæð af 3. og 4. stigi í einhvern tíma eftir Kymriah innrennsli. Frumufæð af 3. og 4. stigi sem ekki hafði gengið til baka á 28. degi samkvæmt rannsóknaniðurstöðum var m.a. fækkun blóðflagna (39%), eitilfrumna (29%), daufkyrninga (25%) og hvíttra blóðfrumna (21%) og minnkað hemóglóbín (14%).

Hjá fullorðnum sjúklingum með eitilbúaeitilæxli voru 99% sjúklinga með frumufæð af 3. og 4. stigi í einhvern tíma eftir Kymriah innrennsli. Frumufæð af 3. og 4. stigi sem ekki hafði gengið til baka á 28. degi eftir Kymriah innrennsli samkvæmt rannsóknaniðurstöðum var m.a. fækkun eitilfrumna (23%), blóðflagna (17%), daufkyrninga (16%), hvíttra blóðfrumna (13%) og minnkað hemóglóbín (3%).

### Aukaverkanir frá taugakerfi

Meirihluti eiturverkana frá taugakerfi kom fram innan 8 vikna eftir innrennsli og þær voru skammvinnar.

Hjá börnum og ungum fullorðnum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði komu einkenni heilakvilla og/eða óráðs fram hjá 39% sjúklinga (13% voru 3. eða 4. stigs) innan 8 vikna eftir innrennsli með Kymriah. Hjá sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli komu einkenni heilakvilla og/eða óráðs fram hjá 20% sjúklinga (11% voru 3. eða 4. stigs) innan 8 vikna eftir innrennsli með Kymriah. Hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli komu þessar aukaverkanir fram hjá 9% sjúklinga (1% 3 eða 4. stigs) innan 8 vikna eftir innrennsli með Kymriah. Meðal eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) fram hjá 4% sjúklinga (1% 3 eða 4. stigs) öll tilvikin komu fram innan 8 vikna eftir innrennsli með Kymriah.

### Gammaglóbúlínlækkun

Greint var frá gammaglóbúlínlækkun hjá 53% sjúklinga sem fengu meðferð með Kymriah við endurkomnu eða þrálátu B-frumu bráðu eítílfrumuhvítblæði, 17% sjúklinga með endurkomið eða þrálátt dreift B-stórfrumueítílæxli og 17% sjúklinga með endurkomið eða þrálátt eítílþúaeítílæxli.

Þungaðar konur sem fengið hafa Kymriah gætu verið með gammaglóbúlínlækkun. Meta skal gildi ónæmisglóbúlíns hjá nýburum mæðra sem fengið hafa meðferð með Kymriah.

### Ónæmissvörun

Í klínískum rannsóknum var vessabundin ónæmissvörun fyrir tisagenlecleuceli mæld með ákvörðun á and-músa CAR19 mótefnum (and-mCAR19) í sermi fyrir og eftir lyfjagjöf. Meirihluti sjúklinga var með jákvætt próf fyrir and-mCAR19 mótefnum fyrir lyfjagjöf hjá börnum og ungum fullorðnum með brátt eítílfrumuhvítblæði (B2202, 91,1%), fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueítílæxli (C2201, 93,9%) og fullorðnum sjúklingum með eítílþúaeítílæxli (E2202, 66,0%).

And-mCAR19 mótefni sem mynduðust vegna meðferðarinnar komu fram hjá 40,5% barna og ungra fullorðinna með brátt eítílfrumuhvítblæði, 8,7% fullorðinna sjúklinga með dreift B-stórfrumueítílæxli og 28,7% fullorðinna sjúklinga með eítílþúaeítílæxli. Mótefni sem voru til staðar fyrir lyfjagjöf og mótefni sem mynduðust vegna meðferðarinnar voru ekki tengd við áhrif á klíníska svörun né höfðu þau áhrif á frumufjölgun og varanleika tisagenlecleucels. Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort and-mCAR19 mótefni sem eru til staðar fyrir lyfjagjöf eða þau sem myndast vegna meðferðarinnar hafi áhrif á öryggi eða verkun Kymriah.

T-frumu ónæmissvörun sást ekki hjá börnum og ungum fullorðnum með B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði, fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt dreift B-stórfrumueítílæxli og fullorðnum sjúklingum með eítílþúaeítílæxli.

### Eftir markaðssetningu

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram eftir markaðssetningu Kymriah samkvæmt aukaverkana-tilkynningum, birtum greinum, víðtækri matsáætlun og klínískum rannsóknum öðrum en alþjóðlegu skráningarrannsóknunum. Þar sem óþekktur fjöldi greinir frá þessum viðbrögðum af sjálfsdáðum er ekki alltaf mögulegt að meta tíðni þeirra á öruggan hátt eða staðfesta orsakasamband við útsetningu fyrir tisagenlecleuceli.

Tíðni ekki þekkt: Bráðaofnæmisviðbrögð/innrennslistengd viðbrögð, eiturverkun á taugar.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Á ekki við.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX71.

#### Verkunarháttur

Tisagenlecleucel er samgena ónæmisfrumu-krabbameinsmeðferð sem felur í sér endurstillingu á T-frumum sjúklingsins sjálfs með víxlgeni sem umtáknar blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor [CAR]) til að bera kennsl á og fjarlægja frumur sem tjá CD19. Blendingsviðtakinn fyrir mótefnavaka er samsettur úr búi af stakri mótefnakeðju músa sem þekkir CD19 og er innlimað á svæði innanfrumuboðefna frá 4-1BB (CD137) og CD3 zeta. CD3 zeta þátturinn er mikilvægur til að koma af stað ræsingu T-frumna og æxlishefjandi virkni, en 4-1BB eykur frumufjölgun og stöðugleika tisagenlecleucels. Við bindingu við frumur sem tjá CD19 gefur blendingsviðtakinn fyrir mótefnavakann frá sér boð sem örvar frumufjölgun T-frumna og stöðugleika tisagenlecleucels.

#### Verkun og öryggi

##### Brátt eitifrumuhvítblæði

Öryggi og verkun meðferðar með Kymriah hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum til og með 25 ára að aldri, með endurkomið eða þrálátt B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði var metin hjá samtals 203 sjúklingum í einni lykilrannsókn (B2202, N=79) og tveimur stuðningsrannsóknum (B2205J, N=64 og B2101J, N=60) sem voru opnar I./II. stigs rannsóknir með stökum armi. Hjá öllum sjúklingum var afurðum úr hvítfrumuskiljun safnað og þær varðveittar í frysti fyrir eða við skráningu í rannsóknina.

Lykilrannsóknin B2202 (ELIANA) er fjölsetra, II. stigs rannsókn með stökum armi hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði. Af 97 sjúklingum sem voru skráðir, fengu 79 innrennsli með Kymriah; fyrir 8 sjúklinga (8%) var ekki hægt að framleiða Kymriah; ástæður fyrir því að hætt var þátttöku fyrir innrennsli með Kymriah voru m.a. dauðsfall (n=7; 7%) eða aukaverkanir (n=3; 3%) meðan beðið var eftir framleiðslu Kymriah í klínísku rannsókninni. Miðgildi eftirfylgnitíma í rannsókninni skilgreint sem tími frá innrennsli Kymriah fram að dagsetningu þegar eftirfylgni var lokið eða henni hætt áður fyrir lokadagsetningu gagna (data cut-off) var 16,0 mánuðir (á bilinu 0,4-34,4). Miðgildi tíma frá innrennsli Kymriah fram að lokadagsetningu gagna var 24,2 mánuðir (á bilinu 4,5-35,1). Rannsóknin stendur enn yfir.

Lykil-upphafsupplýsingar varðandi skráða sjúklinga og sjúklinga sem fengu innrennsli eru sýndar í töflu 3. Meirihluti sjúklinganna (69/79, 87%) fékk millimeðferð meðan beðið var eftir Kymriah. Samtals 76 af 79 sjúklingum (96%) sem fengu innrennsli með Kymriah fengu einnig eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð eftir skráningu og fyrir innrennsli á stökum skammti af Kymriah (sjá kafla 4.2 varðandi skilyrði eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar).

**Tafla 3 Rannsókn B2202: Upphafsupplýsingar um þýði skráðra sjúklinga og sjúklinga sem fengu innrennsli**

	<b>Skráðir N=97 n (%)</b>	<b>Fengu innrennsli N=79 n (%)</b>
<b>Aldur (ár)</b>		
Meðaltal (staðalfrávik)	12 (5,48)	12 (5,38)
Miðgildi (lágmark – hámark)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
<b>Aldursflokkur (ár) - n (%)</b>		
<10 ára	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 ára og <18 ára	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 ára	17 (17,5)	14 (17,7)
<b>Kyn - n (%)</b>		
Karlar	54 (55,7)	45 (57,0)
Konur	43 (44,3)	34 (43)
<b>Staða sjúkdóms - n (%)</b>		
Frumkominn þrálátur <sup>1</sup>	8 (8,2)	6 (7,6)
Endurkominn sjúkdómur <sup>2</sup>	89 (91,8)	73 (92,4)
<b>Fyrri stofnfrumuígræðsla - 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> Frumkominn þrálátur: Aldrei fengið algjört sjúkdómshlé (CR) fyrir rannsóknina;		
<sup>2</sup> Endurkominn sjúkdómur: Fékk að minnsta kosti eina endurkomu fyrir rannsóknina		

Verkun var staðfest með aðalendapunktinum heildarhlutfall sjúkdómshlés (overall remission rate [ORR]) sem felur í sér bestu heildarsvörun sem er algjört sjúkdómshlé (CR) eða algjört sjúkdómshlé með ófullnægjandi bata á blóðfrumutalningu (CRi, complete remission with incomplete blood count recovery) innan 3 mánaða eftir innrennsli, ákvarðað samkvæmt mati sjálfstæðrar matsnefndar, sem og aukaendapunktur sem ná yfir lengd sjúkdómshlés (duration of remission [DOR]) og hlutfall sjúklinga sem náðu CR eða CRi með lágmarksleifar sjúkdóms (minimal residual disease [MRD]) <0,01% með frumflæðisjá (MRD-neikvætt). Sjá töflu 4 varðandi niðurstöður verkunar úr þessari rannsókn. Heildarhlutfall sjúkdómshlés var sambærilegt hjá öllum undirhópum. Átta sjúklingar (10,1%) sem náðu CR/CRi eftir innrennsli með Kymriah fóru í blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu meðan á sjúkdómshléi stóð. Af þeim héldu 6 sjúklinganna (7,6%) áfram í ígræðslu innan fyrstu 6 mánaðanna eftir innrennsli á meðan á sjúkdómshléi stóð. Kymriah var gefið á fullgildri Kymriah meðferðarstöð með kost á innilegu og komu á göngudeild.

**Tafla 4 Rannsókn B2202: Niðurstöður verkunar hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með endurkomið/prálátt B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði**

Aðalendapunktur	Skráðir sjúklingar N=97	Sjúklingar sem fengu innrennsli N=79
<b>Heildarhlutfall sjúkdómshlés (ORR)<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95% CI	<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>Lykil-aukaendapunktur</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
CR eða CRi með MRD neikvæðan beinmerg <sup>5,6</sup> , n (%) 95% CI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
<b>Lengd sjúkdómshlés (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=65</b>	<b>N=65</b>
% líkur á engum tilvikum við 12 mánuði	66,3	66,3
% líkur á engum tilvikum við 18 mánuði	66,3	66,3
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	Náðist ekki (20,0; NE <sup>9</sup> )	Náðist ekki (20,0; NE)
<b>Aðrir aukaendapunktur</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
<b>Heildarlifun (OS)<sup>8</sup></b>		
% líkur lifunar við 12 mánuði	69,8	76,4
% líkur lifunar við 24 mánuði	56,9	66,3
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	Náðist ekki (19,4; NE)	Náðist ekki (28,2; NE)
<p><sup>1</sup> Sjúkdómshlé þarf að viðhaldast í a.m.k. 28 daga án klínískra einkenna versunar.</p> <p><sup>2</sup> Nafngildi einhliða nákvæms p-gildis byggt á H0: ORR ≤20% samanborið við Ha: ORR &gt;20%</p> <p><sup>3</sup> CR (algjört sjúkdómshlé) var skilgreint sem &lt;5% af kímfrumum í beinmerg, kímfrumur í blóðrás skulu vera &lt;1%, engin merki um utanbeinmergssjúkdóm og fullur bati á talningu á útæðablóði (blóðflögur &gt;100.000/μl og heildarfjöldi daufkyrninga [ANC] &gt;1.000/μl) án blóðgjafar.</p> <p><sup>4</sup> CRi (algjört sjúkdómshlé með ófullnægjandi bata á blóðfrumutalningu) var skilgreint sem &lt;5% af kímfrumum í beinmerg, kímfrumur í blóði skulu vera &lt;1%, engin merki um utanbeinmergssjúkdóm og án fulls bata á talningu á útæðablóði með eða án blóðgjafar.</p> <p><sup>5</sup> MRD (lágmarksleifar sjúkdóms) neikvætt var skilgreint sem MRD samkvæmt frumufilæðisjá &lt;0,01%.</p> <p><sup>6</sup> Nafngildi einhliða nákvæms p-gildis byggt á H0: Hlutfall MRD neikvæðs sjúkdómshlés ≤15% samanborið við Ha: &gt;15%.</p> <p><sup>7</sup> DOR (lengd sjúkdómshlés) var skilgreint sem tími frá upphafi CR eða CRi að versnun eða dauðsfalli vegna undirliggjandi ábendingar, hvort sem gerist fyrr (N=65).</p> <p><sup>8</sup> OS (heildarlifun) var skilgreint sem tími frá dagsetningu innrennsli með Kymriah til dagsetningar dauðsfalls af hvaða orsökum sem er hjá sjúklingum sem fengu innrennsli og frá dagsetningu skráningar til dagsetningar dauðsfalls af hvaða orsökum sem er hjá sjúklingum sem voru skráðir.</p> <p><sup>9</sup> Ekki hægt að meta (not estimable [NE])</p>		

Heilsutengd lífsgæði (health-related quality of life [HRQoL]) voru metin samkvæmt PedsQL og EQ-5D spurningalistum sem var svarað af sjúklingum 8 ára og eldri (n=61). Meðal sjúklinga sem svöruðu (n=51) var meðaltalsbreyting (staðalfrávik) frá upphafi í heildarskori á PedsQL 13,1 (13,45) í mánuði 3, 15,4 (16,81) í mánuði 6 og 25,0 (19,09) í mánuði 12 og meðaltalsbreyting (staðalfrávik) frá upphafi í skori á EQ-5D VAS var 16,0 (16,45) í mánuði 3, 15,3 (18,33) í mánuði 6 og 21,7 (17,14) í mánuði 12, sem bendir til klínískrs mikilvægs bata á HRQoL í heildina eftir innrennsli með Kymriah.

Stuðningsrannsóknin B2205J (ENSIGN) var fjölsetra, stakarma II. stigs rannsókn hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með r/r B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði. Hönnun rannsóknarinnar var svipuð og sambærilegir sjúklingar voru skráðir í rannsóknina og í lykilorannsóknina B2202. Meginmunurinn á rannsóknunum tveimur var skilgreiningin á aðalendapunkti verkunar, heildarhlutfalli sjúkdómshlés (overall remission rate [ORR]), sem var metið innan 6 mánaða eftir innrennsli Kymriah í rannsókn B2205J en innan 3 mánaða í lykilorannsókninni. Af 75 sjúklingum sem skráðir voru í rannsóknina fengu 64 innrennsli með Kymriah; ekki var hægt að framleiða Kymriah fyrir 5 sjúklinga (6,7%) og 6 sjúklingar (8,0%) létust meðan verið var að framleiða Kymriah í klínísku rannsókninni. Miðgildi eftirfylgnitíma í rannsókninni skilgreint sem tími frá innrennsli Kymriah fram að dagsetningu þegar eftirfylgni var lokið eða henni hætt fyrir lokadagsetningu gagna (data cut-off) í lokagreiningunni var 12,2 mánuðir (á bilinu 0,4-49,3). Miðgildi tíma frá innrennsli Kymriah fram að lokadagsetningu gagna var 31,7 mánuðir (á bilinu 17,6-56,0).

Hjá þeim sjúklingum sem fengu innrennsli var miðgildi aldurs 12,5 ár (á bilinu 3 til 25), 34 (53,1%) voru kvenkyns og 30 (46,9%) voru karlkyns, 10,9% höfðu ekki svarað fyrstu meðferð (primary refractory disease), 89,1% voru með endurkominn sjúkdóm og 43,8% sjúklinga höfðu áður fengið að minnsta kosti eina blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Sjúkdómseinkenni í upphafi voru svipuð hjá sjúklingum sem skráðir voru í rannsóknina hvað varðar aldur (miðgildi aldurs 13,0 ár, á bilinu 3 til 25), kyn (46,7% kvenkyns og 53,3% karlkyns), að hafa ekki svarað fyrstu meðferð (10,7%) og fyrri sögu um ígræðslu (42,7%). Meirihluti sjúklinga sem fékk innrennsli (57/64, 89,1%) fékk millimeðferð meðan beðið var eftir Kymriah. Samtals 60 af 64 sjúklingum (93,8%) sem fengu innrennsli með Kymriah fengu einnig eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð eftir skráningu og fyrir innrennsli á stökum skammti af Kymriah.

Verkun var staðfest með aðalendapunktinum heildarhlutfall sjúkdómshlés (ORR), sem fól í sér bestu heildarsvörun sem er algjört sjúkdómshlé (CR) eða algjört sjúkdómshlé með ófullnægjandi bata á blóðfrumutalningu (CRi) sem hélst í að minnsta kosti 28 daga innan 6 mánaða eftir innrennsli, ákvarðað samkvæmt mati sjálfstæðrar matsnefndar, sem og aukaendapunktur sem ná yfir lengd sjúkdómshlés (duration of remission [DOR]), hlutfall sjúklinga sem náðu CR eða CRi með MRD-neikvæða stöðu sjúkdóms og heildarlifun (OS). Hjá þeim sjúklingum sem fengu innrennsli var sýnt fram á heildarhlutfall sjúkdómshlés (ORR) hjá 45 sjúklingum (70,3%; 59,4% CR og 10,9% CRi). Greint var frá CR/CRi ásamt MRD-neikvæðum beinmerg hjá 43 sjúklingum (67,2%). Miðgildi lengdar sjúkdómshlés náðist ekki og líkur á að ekkert tilvik hefði komið fram eftir 12 mánuði voru 70,5%. Líkur á lifun eftir 24 mánuði voru 54,7% og miðgildi heildarlifunar var áætlað vera 29,9 mánuðir (95% CI: 15,1; 42,4). Niðurstöður varðandi heildarlifun voru staðfestar í uppfærðri greiningu á heildarlifun (þ.e. miðgildi heildarlifunar 29,9 mánuðir [95% CI: 15,2; ekki hægt að meta] með 57,6% líkum á lifun eftir 24 mánuði; með miðgildi eftirfylgnitíma hvað varðar heildarlifun 25,9 mánuðir), sem tók til sjúklinga sem fluttust yfir í sérstaka langtíma eftirfyllnirannsókn. Sjö sjúklingar (10,9%) sem náðu CR/CRi eftir innrennsli Kymriah héldu áfram í blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu á meðan á sjúkdómshléi stóð og meðan á rannsókninni stóð, af þeim héldu 5 af sjúklingunum (7,8%) áfram í ígræðslu innan fyrstu 6 mánaðanna eftir innrennsli. Niðurstöður verkunar sem greint var frá hjá sjúklingunum sem skráðir voru í rannsóknina (n=75) sýndu ORR vera 60,0% (50,7% CR og 9,3% CRi með MRD-neikvæðum beinmerg). Sú heildarlifun sem greint var frá hjá sjúklingum sem skráðir voru í rannsóknina er í samræmi við sjúklingana sem fengu innrennsli.

### *Sérstakir sjúklingahópar*

Enginn munur sást á verkun eða öryggi hjá mismunandi aldurshópum.

#### *Sjúklingar með virkt hvítblæði í miðtaugakerfi*

Af fjórum sjúklingum með virkt hvítblæði í miðtaugakerfi (þ.e. CNS-3) sem tóku þátt í rannsókn B2101J fengu þrír frumuboðalosunarheilkenni (2.-4. stigs) og skammvinn taugafræðileg frávik (1.-3. stigs) sem gengu til baka innan 1-3 mánaða frá innrennsli. Einn sjúklingur lést vegna versunar sjúkdóms og sjúklingarnir þrír sem eftir voru náðu algjöru sjúkdómshléi (CR) eða algjöru sjúkdómshléi með ófullnægjandi bata á blóðfrumutalningu (CRi) og voru á lífi 1,5-2 árum eftir innrennsli.

#### *Dreift B-stórfrumueitilæxli*

Öryggi og verkun meðferðar með Kymriah hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt, dreift B-stórfrumueitilæxli, sem fengu  $\geq 2$  tegundir af krabbameinslyfjameðferð, þ. á m. rituximab og anthracyclin, eða endurkomið eftir samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, var metin í opinni lykilrannsókn með stökum armi. Sjúklingar með T-frumuríkt/traffrumuríkt stórt B-frumu eitilæxli, frumkomið stórt B-frumu eitilæxli í húð, frumkomið B-frumu eitilæxli í miðmæti, EBV-jákvætt dreift B-stórfrumueitilæxli hjá öldruðum, ummyndun Richters og Burkitt eitilæxli voru ekki skráðir í rannsókn C2201.

Lykilrannsóknin C2201(JULIET) er fjölsetra, II. stigs rannsókn með stökum armi hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt, dreift B-stórfrumueitilæxli, Af 167 sjúklingum sem voru skráðir fengu 115 sjúklingar innrennsli með Kymriah. U.þ.b. 31% sjúklinga hættu í rannsókninni fyrir innrennsli með Kymriah. Fyrir 13% sjúklinga (8%) var ekki hægt að framleiða Kymriah. Aðrar ástæður þess að hætt var þátttöku fyrir innrennsli með Kymriah voru m.a. dauðsfall (n=16; 10%), ákvörðun læknis/versnun frumsjúkdóms (n=16; 10%), ákvörðun sjúklings (n=2; 1%), frávik frá rannsóknaráætlun (n=1; 1%) eða aukaverkanir (n=4; 2%), meðan beðið var eftir framleiðslu Kymriah í klínísku rannsókninni. Miðgildi eftirfylgnitíma í rannsókninni skilgreint sem tími frá innrennsli Kymriah fram að dagsetningu þegar eftirfylgni var lokið eða henni hætt fyrir lokadagsetningu gagna (data cut-off) var 7,7 mánuðir (á bilinu 0,4-50,0). Miðgildi tíma frá innrennsli Kymriah fram að lokadagsetningu gagna var 40,3 mánuðir (á bilinu 24,0-52,6). Rannsóknin stendur enn yfir.

Lykil-upphafsupplýsingar varðandi skráða sjúklinga og sjúklinga sem fengu innrennsli eru sýndar í töflu 5. Hjá öllum sjúklingum var upphafsefni hvítfrumuskiljunar safnað og það varðveitt í frysti fyrir eða við skráningu í rannsóknina. Meirihluti sjúklinganna (103/115, 90%) fékk millimeðferð til að gera sjúkdóminn stöðugri. Tegund og lengd millimeðferðar var samkvæmt ákvörðun læknisins. 107/115 sjúklingum (93%) fengu eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð fyrir innrennsli með Kymriah. Kymriah var gefið í stökum skammti (0,6-6,0 x 10<sup>8</sup> CAR-jákvæðar lífvænar T-frumur) sem innrennsli í bláæð á fullgildri Kymriah meðferðarstöð með kost á innilegu og komu á göngudeild.

**Tafla 5 Rannsókn C2201: Upphafsupplýsingar um þýði skráðra sjúklinga og sjúklinga sem fengu innrennsli**

	<b>Skráðir N=167 n (%)</b>	<b>Fengu innrennsli N=115 n (%)</b>
<b>Aldur (ár)</b>		
Meðaltal (staðalfrávik)	56 (12,9)	54 (13,1)
Miðgildi (lágmark – hámark)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
<b>Aldursflokkur (ár) - n (%)</b>		
<65 ára	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 ára	47 (28,1)	26 (22,6)
<b>Kyn - n (%)</b>		
Karlar	105 (62,9)	71 (61,7)
Konur	62 (37,1)	44 (38,3)
<b>Fyrri blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla (SCT) - n (%)</b>		
Nei	93 (55,7)	59 (51,3)
Já	74 (44,3)	56 (48,7)
<b>III/IV. stigs sjúkdómur við skráningu í rannsókn - n (%)</b>		
Nei	36 (21,6)	27 (23,5)
Já	131 (78,4)	88 (76,5)
<b>Fjöldi fyrri tegunda æxlishefjandi meðferða – 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>Staða sjúkdóms – n (%)</b>		
Þrálátur við síðasta meðferðarval	98 (58,7)	63 (54,8)
Endurkominn eftir síðasta meðferðarval	69 (41,3)	52 (45,2)

Verkun Kymriah var metin með aðalendapunktinum besta heildarsvörunarhlutfall (ORR), sem fól í sér fulla svörun (CR) og hlutasvörun (PR) ákvarðað samkvæmt mati sjálfstæðrar matsnefndar sem og aukaendapunktur þ. á m. lengd svörunar (duration of response [DOR]) (tafla 6).

**Tafla 6 Rannsókn C2201: Niðurstöður verkunar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þralátt, dreift B-stórfrumueitilæxli eftir tvær eða fleiri tegundir altækra meðferðar**

	<b>Skráðir sjúklingar</b> <b>N=167</b>	<b>Sjúklingar sem fengu innrennsli</b> <b>N=115</b>
<b>Aðalendapunktur<sup>1</sup></b>	<b>N=147</b>	<b>N=99</b>
<b>Heildarsvörunarhlutfall (CR+PR)<sup>2</sup>, n (%)</b>	<b>54 (36,7)</b>	<b>54 (54,5)</b>
95% CI	(28,9; 45,1)	(44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
<b>Svörun í mánuði 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>Svörun í mánuði 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>Lengd svörunar (DOR)<sup>3</sup></b>	<b>N=54</b>	<b>N=54</b>
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	Náðist ekki (10,0; NE <sup>5</sup> )	Náðist ekki (10,0; NE <sup>5</sup> )
% líkur á engri endurkomu við 12 mánuði	63,4	63,4
% líkur á engri endurkomu við 18 mánuði	63,4	63,4
% líkur á engri endurkomu við 24 mánuði	60,8	60,8
% líkur á engri endurkomu við 30 mánuði	60,8	60,8
<b>Aðrir aukaendapunktur</b>	<b>N=167</b>	<b>N=115</b>
<b>Heildarlifun (OS)<sup>4</sup></b>		
% líkur lifunar við 12 mánuði	41,0	48,2
% líkur lifunar við 24 mánuði	33,3	40,4
% líkur lifunar við 36 mánuði	29,0	36,2
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
<sup>1</sup>	Greining á aðalendapunkti var gerð hjá öllum sjúklingum sem fengu Kymriah framleitt í aðstöðu Novartis í Bandaríkjunum.	
<sup>2</sup>	ORR er hlutfallið af sjúklingum sem eru með besta heildarsvörun (BOR) með algjört sjúkdómshlé (CR) eða hlutasvörun (PR) byggt á Lugano svörunarviðmiðum (Cheson 2014); sjúklingar sem ekki fengu innrennsli voru flokkaðir sem BOR=óþekkt (þ.e. svöruðu ekki).	
<sup>3</sup>	DOR var skilgreint sem tími frá því að CR eða PR náðist, að endurkomu eða dauðsfalli af völdum dreifðs stórs B-frumu eitilæxlis, hvort sem gerist fyrir.	
<sup>4</sup>	OS var skilgreind sem tími frá dagsetningu innrennslis með Kymriah að dagsetningu dauðsfalls af hvaða ástæðu sem er (N=115) og tími frá dagsetningu skráningar í rannsókn að dagsetningu dauðsfalls af hvaða ástæðu sem er hjá skráðum sjúklingum (N=167).	
<sup>5</sup>	Ekki hægt að meta (not estimable [NE]).	

Hjá þeim 41 sjúklingi sem náði algjöru sjúkdómshléi voru 16 sjúklingar upphaflega með hlutasvörun sem heildarsjúkdómssvörun sem batnaði með tímanum og varð að algjöru sjúkdómshléi; flestir sjúklinganna (13/16) náðu hlutasvörun sem varð að algjöru sjúkdómshléi innan 6 mánaða eftir innrennsli með tisagenlecleuceli. Samræmi var á heildarsvörunarhlutfalli hjá öllum undirhópunum.

### Eitilbúaeitilæxli

Öryggi og verkun meðferðar með Kymriah hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eitilbúaeitilæxli var metin í opinni, fjölsetra, stakarma II. stigs rannsókn (E2202, N=97).

Í lykilrannsókninni E2202 (ELARA) voru sjúklingar sem svöruðu ekki meðferð, eða sjúkdómurinn tók sig upp aftur innan 6 mánaða frá lokum altækrar meðferðar númer a.m.k. tvö (m.a. and-CD20 mótefni og alkýlerandi lyf), kom aftur fram meðan á viðhaldsmeðferð með and-CD20 mótefni stóð eða innan 6 mánaða frá lokum hennar eftir a.m.k. tvær tegundir meðferða, eða kom aftur fram eftir samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með virka eða alvarlega sýkingu, umbreytt eitilæxli eða önnur ágeng eitilæxli þ.m.t. sjúklingar eitilbúaeitilæxli af stigi 3b, sjúklingar sem höfðu gengist undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eða sem voru með virkan sjúkdóm í miðtaugakerfi.

Af 98 sjúklingum sem voru skráðir í rannsóknina og gengust undir hvítfrumuskiljun fengu 97 sjúklingar innrennsli með Kymriah. Einn sjúklingur náði fullri svörun áður en að innrennsli kom sem var rakið til síðustu tegundar meðferðar og hætti síðan í rannsókninni samkvæmt ákvörðun læknis fyrir innrennslið. Hjá öllum sjúklingum var afurðum úr hvítfrumuskiljun safnað og þær varðveittar í frysti fyrir eða við skráningu í rannsóknina. Kymriah var afhent fyrir alla sjúklinga í rannsókninni. Miðgildi eftirfylgnitíma í rannsókninni skilgreint sem tími frá innrennsli Kymriah fram að dagsetningu þegar eftirfylgni var lokið eða henni hætt fyrir lokadagsetningu gagna var 18,6 mánuðir (á bilinu: 1,8-29,9). Miðgildi tíma frá innrennsli Kymriah fram að lokadagsetningu gagna var 20,8 mánuðir (á bilinu: 14,4-29,9). Rannsóknin stendur enn yfir.

Af 97 sjúklingum sem fengu innrennsli með Kymriah voru 94 sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf samkvæmt IRC (Independent Review Committee) og eru með í verkunargreiningunni (EAS).

Lykil-upphafsupplýsingar fyrir skráða sjúklinga og sjúklinga í verkunargreiningunni eru sýndar í töflu 7. U.þ.b. helmingur sjúklinga (44/94; 47%) fékk millimeðferð til að gera sjúkdóminn stöðugri á milli hvítfrumuskiljunar og gjafar Kymriah og allir sjúklingar fengu eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð. Kymriah var gefið öllum sjúklingum sem stakur skammtur með innrennsli í bláæð á fullgildri meðferðarstöð með kost á innilegu og komu á göngudeild (18%).

**Tafla 7 Rannsókn E2202: Upphafsupplýsingar hjá öllum skráðum sjúklingum og sjúklingum sem tóku þátt í verkunargreiningunni (verkunarbýði)**

	<b>Skráðir N=98 n (%)</b>	<b>Verkunarbýði* N=94 n (%)</b>
<b>Aldur (ár)</b>		
Meðaltal (staðalfrávik)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Miðgildi (lágmark – hámark)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
<b>Aldursflokkur (ár) - n (%)</b>		
<65 ára	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 ára	24 (24,5)	24 (25,5)
<b>Kyn - n (%)</b>		
Karlar	65 (66,3)	64 (68,1)
Konur	33 (33,7)	30 (31,9)
<b>III/IV. stigs sjúkdómur við skráningu í rannsóknina – n (%)</b>	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Hátt FLIPI skor<sup>1</sup> – n (%)</b>	59 (60,2)	57 (60,6)
<b>Sjúkdómur með fyrirferð við upphaf<sup>2</sup> – n (%)</b>	62 (63,3)	61 (64,9)
<b>Fjöldi fyrri tegunda æxlishefjandi meðferða – 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)
Miðgildi (lágmark – hámark)	4,0 (2,0-13,0)	4,0 (2,0-13,0)
<b>Staða sjúkdóms – n (%)</b>		
Þrálátur við síðasta meðferðarval	76 (77,6)	74 (78,7)
Endurkominn eftir síðasta meðferðarval	17 (17,3)	17 (18,1)
<b>Tvöfalt bakslag<sup>3</sup> – n (%)</b>	67 (68,4)	65 (69,1)
<b>Sjúkdómur ágerist innan 24 mánaða (POD24)<sup>4</sup> – n (%)</b>	61 (62,2)	61 (64,9)
<b>Fyrri blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla – n (%)</b>	36 (36,7)	35 (37,2)
<b>Fyrri notkun PI3K hemils – n (%)</b>	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Sjúklingar sem fengu innrennsli og voru með mælanlegan sjúkdóm við upphaf samkvæmt IRC (Independent Review Committee) og eru teknir með í verkunargreininguna.</p> <p><sup>1</sup> FLIPI felur í sér 5 tilgreinda forspárþætti; FLIPI = summa (þar sem forspárþáttur = Já); Lítið: 0-1 viðmiði náð; miðlungs: 2 viðmiðum náð; hátt: 3 eða fleiri viðmiðum náð.</p> <p><sup>2</sup> Sjúkdómur með fyrirferð skilgreindur samkvæmt IRC með myndgreiningu sem sýnir æxli í eitlum eða æxli utan eitla sem er &gt;7 cm í þvermál eða æxli í a.m.k 3 eitlum, hvert &gt;3 cm í þvermál.</p> <p><sup>3</sup> Skilgreining á tvöföldu bakslagi er þegar svörun bregst eða endurkoma sjúkdóms innan 6 mánaða eftir meðferð með and-CD20 og alkýlerandi lyfjum óháð meðferðaráætlun.</p> <p><sup>4</sup> POD24: sjúklingar með frumkominn þrálátan sjúkdóm eða sjúkdómur ágerist innan 24 mánaða frá því fyrsta meðferð með and-CD20 einstofna mótefni hófst.</p>		

Verkun var metin með aðalendapunkti sem var full svörun (CRR), skráð frá innrennsli fram að ágengum sjúkdómi eða þegar byrjað var á nýrri meðferð. CRR var ákvarðað samkvæmt IRC byggt á Lugano svörunarviðmiðum (Cheson 2014). Aukaendapunktur voru m.a. heildarsvörun (ORR), lengd svörunar (DOR), lifun án versnunar (PFS), heildarlifun (OS). Miðgildi tíma frá skráningu til innrennslis var 46 dagar (á bilinu: 23 til 127). Fyrsta sjúkdómsmat var áætlað í mánuði 3 eftir innrennsli.

**Tafla 8 Rannsókn E2202: Niðurstöður verkunar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eitilbúaeitilæxli eftir tvær eða fleiri tegundir meðferða**

	<b>Skráðir sjúklingar N=98</b>	<b>Verkunarpýði* N=94</b>
<b>Full svörun (CRR)<sup>1</sup>, samkvæmt IRC</b> n (%) 95% CI	67 (68,4) (58,9; 78,1)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
<b>Heildarsvörun (ORR)<sup>2</sup>, samkvæmt IRC</b> n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Lengd svörunar (DOR)<sup>3</sup>, samkvæmt IRC</b>	<b>N=84</b>	<b>N=81</b>
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% líkur á að ekkert tilvik komi fram eftir 9 mánuði (95% CI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
CI=öryggisbil, NE=Ekki hægt að meta		
* Sjúklingar sem fengu innrennsli og voru með mælanlegan sjúkdóm við upphaf samkvæmt IRC (Independent Review Committee) og voru teknir með í verkunargreininguna.		
<sup>1</sup> Aðalendapunkturinn var CRR samkvæmt IRC Lugano svörunarviðmiðum (Cheson 2014) og skilgreint sem hlutfall sjúklinga með bestu heildarsvörun (BOR) fullrar svörunar (CR). Farið var með sjúklinga sem ekki fengu innrennsli eins og þá sem svöruðu ekki.		
<sup>2</sup> ORR skilgreint sem hlutfall sjúklinga með BOR fullrar svörunar (CR) eða hlutasvörunar (PR). Farið var með sjúklinga sem ekki fengu innrennsli eins og þá sem svöruðu ekki.		
<sup>3</sup> DOR var skilgreint sem tími frá því að CR eða PR náðist, að endurkomu eða dauðsfalli af völdum eitilbúaeitilæxlis, hvort sem gerist fyrr.		

Allir sem svöruðu náðu fyrstu svörun (CR eða PR) við fyrsta sjúkdómssmat sem var þremur mánuðum eftir innrennsli. Af sjúklingunum 65 sem náðu að lokum CR voru 15 sjúklingar (16%) upphaflega með PR. Hjá meirihluta sjúklinga breyttist PR í CR innan 6 mánaða eftir innrennsli. Enginn sjúklingur sem fékk Kymriah innrennsli gekkst undir ígræðslu meðan á svörun stóð (CR eða PR).

Líkur á að sjúklingur haldist í svörun (DOR)  $\geq 9$  mánuði voru 76% (95% CI: 64,9; 84,3) en líkur á að sjúklingur sem nær CR haldist í svörun  $\geq 9$  mánuði voru 87% (95% CI: 75,6; 93,3).

Greiningar á undirhóp sýndu að yfirleitt var samræmi á CRR hjá öllum undirhópunum þ.m.t. hjá eftirfarandi undirhópum með hááhættu forspárþætti: hátt FLIPI skor (CRR 63%), fyrri blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla (CRR 66%), POD24 (CRR 59%) og tvöfalt bakslag (CRR 66%).

### Sérstakir sjúklingahópar

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að ákvarða hvort einhver munur er á verkun eða öryggi milli mismunandi undirhópa hvað varðar aldur, þó að reynsla af klínískum ávinningi og öryggi hjá öldruðum sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli og eitilbúaeitilæxli eldri en 65 ára (23% rannsóknarpýðis fyrir dreift B-stórfrumueitilæxli og 24,7% rannsóknarpýðis fyrir eitilbúaeitilæxli) væri sambærileg og hjá heildarpýðinu.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Kymriah hjá einum eða fleiri undirhópum barna við eftirfarandi sjúkdómsástandi: a) meðferð við B-frumu eitilkímfrumukrabbameini og b) meðferð við þroskuðu B-frumu æxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Eftir innrennsli með Kymriah hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði, sjúklingum með endurkomið eða þrálátt dreift B-stórfrumueitilæxli og sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eitilbúaeitilæxli sýndi tisagenlecleucel yfirleitt hraða frumufjölgun í upphafi og í kjölfarið hægari minnkun samkvæmt tvífasa veldisfalli. Mikill einstaklingsbundinn breytileiki tengdist *in vivo* breytum útsetningar ( $AUC_{0-28d}$  og  $C_{max}$ ) við allar ábendingar.

### Frumubundin lyfjahvörf hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði

Samantekt á frumubundnum lyfjahvarfabreytum fyrir tisagenlecleucel hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði er sýnd í töflu 9 hér á eftir. Hámarksfrumufjölgun ( $C_{max}$ ) var u.þ.b. 1,6-falt hærrí hjá CR/CRi sjúklingum (n=103) borið saman við sjúklinga sem ekki svöruðu (n=10) samkvæmt mælingu með qPCR. Seinkuð og minni frumufjölgun kom fram hjá sjúklingum sem ekki svöruðu samanborið við sjúklinga sem svöruðu (CR/CRi).

**Tafla 9 Frumubundnar lyfjahvarfabreytur fyrir tisagenlecleucel hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-frumu brátt eitifrumuhvítblæði (rannsóknir B2202 og B2205J)**

Breyta	Samantekt á tölfræði	Sjúklingar sem svöruðu (CR/CRi) N=105	Sjúklingar sem ekki svöruðu N=12
$C_{max}$ (eintök/ $\mu$ g)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	35.300 (154,0), 103	21.900 (80,7), 10
$T_{max}^{\ddagger}$ (dagur)	Miðgildi [min;max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
$AUC_{0-28d}$ (eintök/ $\mu$ g*dag)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	309.000 (178,1), 103	232.000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (dagur)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
$T_{loka}$	Miðgildi [min;max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

### Frumubundin lyfjahvörf hjá sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli

Samantekt á frumubundnum lyfjahvarfabreytum fyrir tisagenlecleucel hjá sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli er sýnd í töflu 10 hér á eftir.

**Tafla 10 Frumubundnar lyfjahvarfabreytur fyrir tisagenlecleucel hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt, dreift B-stórfrumueitilæxli**

Breyta	Samantekt á tölfræði	Sjúklingar sem svöruðu (CR og PR) N=43	Sjúklingar sem ekki svöruðu (SD/PD/óþekkt) N=72
$C_{max}$ (eintök/ $\mu$ g)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	5.840 (254,3), 43	5.460 (326,89), 65
$T_{max}$ (dagur)	Miðgildi [min;max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
$AUC_{0-28d}$ (eintök/ $\mu$ g*dag)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	61.200 (177,7), 40	67.000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (dagur)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
$T_{loka}$	Miðgildi [min;max], n	551 [17,1; 1.030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

## Frumubundin lyfjahvörf hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli

Samantekt á frumubundnum lyfjahvarfabreytum fyrir tisagenlecleucel hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli samkvæmt bestu heildarsvörun (BOR) er sýnd í töflu 11 hér á eftir.

Margfeldismeðaltal  $AUC_{0-28d}$  hjá þeim sem svöruðu var 2,9-falt hærra en hjá þeim sem svöruðu ekki en margfeldismeðaltal  $C_{max}$  var 2,1-falt hærra hjá þeim sem svöruðu en hjá þeim sem svöruðu ekki.

**Tafla 11 Frumubundnar lyfjahvarfabreytur fyrir tisagenlecleucel hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eitilbúaeitilæxli**

Breyta	Samantekt á tölfræði	Sjúklingar sem svöruðu (CR og PR) N=81	Sjúklingar sem svöruðu ekki (SD/PD) N=12
$C_{max}$ (eintök/ $\mu$ g)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	6.280 (331); 67	3.000 (1.190); 8
$T_{max}$ (dagur)	Miðgildi [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0]; 67	13,0 [7,73; 16,0]; 8
$AUC_{0-28d}$ (eintök/ $\mu$ g* $\mu$ g)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	57.500 (261); 66	20.100 (18.100); 7
$T_{1/2}$ (dagur)	Margfeldismeðaltal (CV%), n	43,8 (287); 43	24,4 (180); 6
$T_{last}$ (dagur)	Miðgildi [min;max], n	191 [19,9; 558]; 73	107 [18,7; 366]; 10

### Dreifing

Hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði hefur sést að tisagenlecleucel er til staðar í blóði og beinmerg lengur en í 2 ár. Skipting tisagenlecleucels milli blóðs og beinmergs var 47,2% í beinmerg af því sem var til staðar í blóði á degi 28 en í 3. og 6. mánuði dreifðist það í 68,3% og 69%, tilgreint í sömu röð (rannsóknir B2202 og B2205J). Tisagenlecleucel berst einnig og viðhelst í mænuvökva hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum með B-frumu brátt eitilfrumuhvítblæði (rannsókn B2101J) í allt að 1 ár.

Hjá fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli (rannsókn C2201) hefur tisagenlecleucel verið greint í allt að 3 ár í útæðablóði í og allt að 9 mánuði í beinmerg hjá sjúklingum með algera svörun. Skipting milli blóðs og beinmergs var nærri 70% í beinmerg af því sem var til staðar í blóði á degi 28 og 50% í 3. mánuði, bæði hjá sjúklingum sem svöruðu og þeim svöruðu ekki.

Hjá fullorðnum sjúklingum með eitilbúaeitilæxli (rannsókn E2202) hefur tisagenlecleucel verið greint í allt að 18 mánuði í útæðablóði og í allt að 3 mánuði í beinmerg hjá sjúklingum með fulla svörun. Skipting milli blóðs og beinmergs var nærri 54% af því sem var til staðar í blóði í 3. mánuði, bæði hjá sjúklingum sem svöruðu og þeim svöruðu ekki.

### Brotthvarf

Brotthvarfssnið Kymriah felur í sér minnkun samkvæmt tvífasa veldisfalli í útæðablóði og beinmerg.

### Línulegt/ólínulegt samband

Ekkert samband er milli skammts og  $AUC_{0-28d}$  eða  $C_{max}$ .

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Aldraðir

Punktaritin (scatter plots) fyrir frumubundnar lyfjahvarfabreytur á móti aldri (22 til 76 ára hjá sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli og 29-73 ára hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli) sýndu ekkert mikilvægt samband milli frumubundinna lyfjahvarfabreyta ( $AUC_{0-28d}$  og  $C_{max}$ ) og aldurs.

### Kyn

Ekki hefur verið skilgreint að kyn hafi marktæk áhrif á frumfjölgun tisagenlecleucels hjá sjúklingum með B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði, sjúklingum með dreift B-stórfrumueítílæxli og sjúklingum með eítílþúaeítílæxli. Í rannsókn B2202 fengu 43% kvenkyns og 57% karlkyns sjúklinga, í rannsókn C2201 38% kvenkyns og 62% karlkyns sjúklinga og í rannsókn E2202 34% kvenkyns og 66% karlkyns sjúklinga Kymriah. Enn fremur kom í ljós í rannsókn E2202 að margfeldis meðaltal fyrir breytur útsetningar ( $C_{max}$  og  $AUC_{0-28d}$ ) var 111% og 106% hærra hjá kvenkyns sjúklingum samanborið við karlkyns sjúklinga. Þó er erfitt að túlka aukningu með tilliti til kynja vegna skörunar og mikils einstaklingsbundins breytileika.

### Kynþáttur/þjóðerni

Takmarkaðar upplýsingar eru um að kynþáttur/þjóðerni hafi áhrif á frumfjölgun Kymriah í börnum og ungum fullorðnum með brátt eítílfrumuhvítblæði, sjúklingum með dreift B-stórfrumueítílæxli og sjúklingum með eítílþúaeítílæxli. Í rannsókn B2202 voru 73,4% af hvítum kynstofni, 12,7% af asískum kynstofni og 13,9% af öðrum uppruna. Í rannsókn C2201 voru 85% af hvítum kynstofni, 9% af asískum kynstofni, 4% af svörtum kynstofni eða afrískum-amerískum uppruna og 3 sjúklingar (3%) voru af óþekktum kynþætti. Í rannsókn E2202 voru 75% af hvítum kynstofni, 13% af asískum kynstofni, 1% af svörtum kynstofni eða afrískum-amerískum uppruna og 10% voru af óþekktum kynþætti.

### Líkamsþyngd

Hjá sjúklingum með brátt eítílfrumuhvítblæði, dreift B-stórfrumueítílæxli og eítílþúaeítílæxli á öllu þyngdarbilinu (brátt eítílfrumuhvítblæði: 14,4 til 137 kg; dreift B-stórfrumueítílæxli: 38,4 til 186,7 kg; eítílþúaeítílæxli: 44,3 til 127,7 kg), sýndi punktarit með qPCR frumubundnum lyfjahvarfabreytum á móti þyngd ekki sýnileg tengsl milli frumubundinna lyfjahvarfabreyta og þyngdar.

### Fyrri ígræðsla

Fyrri ígræðsla hafði ekki áhrif á frumfjölgun/varanleika Kymriah í börnum og ungum fullorðnum með B-frumu brátt eítílfrumuhvítblæði, fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueítílæxli eða fullorðnum sjúklingum með eítílþúaeítílæxli.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískt öryggismat á Kymriah skoðaði öryggisatriði vegna hugsanlegs óstjórnlegs frumuvaxtar veiruleiddra T-frumna *in vitro* og *in vivo* sem og skammtaháðar eiturverkanir, lífdreifingu og varanleika. Engin áhætta þessu tengd var greind í þessum rannsóknum.

### Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Mælingar á eiturverkunum á erfðaeftni og rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum eiga ekki við til að meta hættuna á innskoti framköllunar stökkbreytinga fyrir lyfjameðferð með erfðabreyttum frumum. Engin önnur viðunandi dýralíkon eru fáanleg.

*In vitro* frumfjölgunarrannsóknir með CAR-jákvæðum T-frumum (Kymriah) frá heilbrigðum gjöfum og sjúklingum sýndu engin merki ummyndunar og/eða ódauðleika T-frumna. Rannsóknir *in vivo* á ónæmisbældum músum sýndu ekki merki um óeðlilegan frumuvöxt eða merki klónfrumudreifingar í allt að 7 mánuði, sem er lengsti áhorfstíminn sem hægt er að ná fram í ónæmisbældum músalíkönum. Greining á genamengi lentiveirugenaferja á ísetningarstað var gerð á Kymriah lyfjum frá 14 einstökum gjöfum (12 sjúklingum og 2 heilbrigðum sjálfboðaliðum). Engin merki voru um innlimun nærri genum sem eru áhyggjueftni eða hugsanlegum útvexti frumna sem felur í sér innlimunarstaði sem eru áhyggjueftni.

### Eiturverkanir á æxlun

Engar forklínískar öryggisrannsóknir á æxlun voru gerðar því að ekkert viðunandi dýralíkan er fáanlegt.

## Dýrarannsóknir á ungvíði

Dýrarannsóknir á ungvíði voru ekki framkvæmdar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Glúkósi  
Natríumklóríð  
Mannaalbúmínlausn  
Dextran 40 til inndælingar  
Dímetylsúlfoxíð  
Natríumglúkónat  
Natríumacetat  
Kalíumklóríð  
Magnesíumklóríð  
Natríum-N-acetyltryptophanat  
Natríumcaprylat  
Ál  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

9 mánuðir.

Gefa skal lyfið tafarlaust eftir að það þiðnar. Eftir þiðnun má geyma lyfið við herbergishita (20°C-25°C) og gefa það með innrennsli innan 30 mínútna til að viðhalda hámarks lífvænleika lyfsins, þar með talin eru öll hlé sem verða á innrennslinu.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið og flytjið við lægri hita en -120°C, t.d. í íláti fyrir geymslu í djúpfrostri í gufufasa köfnunarefnisvökva.

Geymsluskilyrði eftir að lyfið hefur þiðnað, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess**

Etylen-vinyl-acetat (EVA) innrennslispoki með polyvínýlklóríð slöngum (PVC) og luer oddtengi sem lokað er með luer-lock hettu inniheldur annaðhvort 10–30 ml (50 ml pokar) eða 30–50 ml (250 ml pokar) af frumuördreiflu.

Hver innrennslispoki er settur í annað lag af umbúðum.

Einn stakur meðferðarskammtur samanstendur af einum eða fleiri innrennslispokum.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Skoðun og þíðing innrennslispoka

Ekki þíða lyfið fyrr en á að nota það.

Setja á innrennslispokann ofan í annan, sæfðan poka meðan á þíðingu stendur til að vernda tengi gegn smiti og forðast að hellist niður ef svo ólíklega vill til að pokinn leki. Kymriah á að þíðna við 37°C með því að nota annaðhvort vatnsbað eða þurra þíðingaraðferð þar til enginn ís er sjáanlegur í innrennslispokanum. Fjarlægja skal pokann tafarlaust úr þíðingartækinu og geyma hann við herbergishita (20°C-25°C) fram að innrennsli. Ef tekið hefur verið við fleiri en einum innrennslispoka fyrir meðferðarskammtinn á aðeins að þíða næsta poka þegar búið er að gefa innihald pokans á undan með innrennsli.

Ekki má með neinum hætti eiga við Kymriah. Til dæmis má ekki skola Kymriah (vinda og endurdreifa í nýtt burðarefni) fyrir innrennsli.

Skoða á innrennslispokann (pokana) með tilliti til skemmda eða sprungna áður en hann er látinn þíðna. Ef innrennslispokinn virðist hafa skemmst eða virðist leka, á ekki að gefa innrennslið og skal farga í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun á lífrænum úrgangi (sjá kafla 4.2).

### Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir flutning og förgun lyfsins

Kymriah skal flytja innan aðstöðunnar í lokuðu, óbrjótandi, lekaþétu ílát.

Kymriah inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Fylgja skal gildandi leiðbeiningum um meðhöndlun á lífrænum úrgangi varðandi lyfjaleifar eða úrgang. Allt efni sem hefur komist í snertingu við Kymriah (úrgangur á föstu og fljótandi formi) skal meðhöndla og farga í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun á lífrænum úrgangi.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1297/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

23. ágúst 2018

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie  
Perlickstrasse 1  
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1  
D-04103 Leipzig  
Þýskaland

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

### Lykilatriði:

#### Aðgengi að tocilizumabi og hæfni seturs

Markaðsleyfishafinn mun tryggja að sjúkrahús og meðferðarstöðvar sem tengjast þeim sem dreifa KYMRIAHA séu viðurkenndar í samræmi við samþykktu áætlunina um dreifingu undir eftirliti með því að:

- tryggja tafarlausan aðgang á staðnum að einum skammti af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling áður en innrennsli með KYMRIAHA fer fram. Meðferðarstöðin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klukkustunda frá hverjum fyrri skammti. Í þeim undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem tilgreindur er á lista Lyfjastofnunar Evrópu yfir lyf sem skortur er á (European Medicines Agency shortage catalogue) verður markaðsleyfishafinn að tryggja að á staðnum sé aðgangur að öðrum viðeigandi úrræðum til að meðhöndla frumuboðalosunarheilkenni í stað tocilizumabs.
- tryggja að heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings hafi lokið fræðsluáætluninni.

## Fræðsluáætlun

Áður en KYMRIA er markaðssett í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi um innihald og snið fræðsluefnis við yfirvöld í viðkomandi landi.

### Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem KYMRIA er markaðssett muni allir heilbrigðisstarfsmenn sem búist er við að muni ávísa, afgreiða og gefa KYMRIA fá leiðbeiningaskjal varðandi að:

- auðvelda greiningu á frumuboðalosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfi
- auðvelda meðferð við frumuboðalosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfi
- tryggja viðunandi eftirlit með tilliti til frumuboðalosunarheilkennis og alvarlegra aukaverkana á taugakerfi
- auðvelda alla upplýsingagjöf til sjúklinga sem við á
- tryggja að aukaverkanir séu tilkynntar á fullnægjandi og viðunandi hátt
- tryggja að ítarleg fyrirmæli um aðferð til þíðingar lyfsins séu aðgengilegar
- áður en sjúklingur fær meðferð skal tryggja að tocilizumab fyrir hvern sjúkling sé aðgengilegt á staðnum. Í þeim undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem tilgreindur er á lista Lyfjastofnunar Evrópu yfir lyf sem skortur er á (European Medicines Agency shortage catalogue) skal tryggja að á staðnum sé aðgangur að öðrum viðeigandi úrræðum til að meðhöndla frumuboðalosunarheilkenni

### Fræðsluefni fyrir sjúklinga

Að upplýsa sjúklinga og útskýra fyrir þeim:

- hættuna á frumuboðalosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfi sem tengjast KYMRIA
- nauðsyn þess að tilkynna einkennin til meðferðarlæknisins tafarlaust
- nauðsyn þess að halda sig í nálægð við staðinn sem KYMRIA var gefið í a.m.k. 4 vikur eftir innrennsli með KYMRIA
- nauðsyn þess að vera alltaf með öryggiskortið fyrir sjúklinga á sér

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi aðgerðum innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til þess að lýsa frekar öryggi – þ.m.t. langtíma öryggi – fyrir Kymriah skal umsækjandinn framkvæma og leggja fram rannsókn byggða á gögnum úr sjúkdómaskrá hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði og sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli.	Skýrslur með nýjum upplýsingum: Árlegar öryggisskýrslur og bráðabirgðaskýrslur á 5 ára fresti  Lokaskýrsla með rannsóknarniðurstöðum: Desember 2038
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að leggja frekara mat á öryggi og verkun Kymriah hjá sjúklingum yngri en 3 ára með brátt eitilfrumuhvítblæði, skal umsækjandi framkvæma og leggja fram rannsókn byggða á gögnum úr sjúkdómaskrá hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði.	Skýrslur með nýjum upplýsingum: Innifaldar sem hluti af árlegu skýrslunum úr rannsókn á öryggi lyfs án inngrips.  Lokaskýrsla: Desember 2023
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að leggja frekara mat á verkun Kymriah hjá sjúklingum endurkomið/þrálátt dreift B-stórfrumueitilæxli skal umsækjandi framkvæma og leggja fram framskyggna, áhorfsrannsókn hjá sjúklingum endurkomið/þrálátt dreift B-stórfrumueitilæxli byggða á gögnum úr skrá yfir niðurstöður verkunar í samræmi við rannsókn C2201, ásamt upplýsingum um tímalínur í kringum framleiðsluna (þ.e. tíma frá síðustu versnun eða staðfestri endurkomu sjúkdóms, tíma frá ákvörðun um meðferð og tíma frá hvítfrumuskiiljun til innrennslis).	Júní 2022
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að leggja frekara mat á langtíma öryggi og verkun Kymriah hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt dreift B-stórfrumueitilæxli skal umsækjandi leggja fram endanlega rannsóknarskýrslu, að meðtalinni 5 ára eftirfylgni, úr rannsókn C2201.	Endanleg rannsóknarskýrsla: ágúst 2023
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að leggja frekara mat á langtíma öryggi og verkun Kymriah hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt dreift B-stórfrumueitilæxli skal umsækjandi leggja fram niðurstöður rannsóknar CCTL019H2301 – opinnar, III. stigs rannsóknar á Kymriah samanborið við hefðbundna meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt ágennt B-frumu eitilæxli sem ekki er Hodgkins.	Júní 2022

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMÍÐI Á INNRENNSLISPOKA

#### 1. HEITI LYFS

Kymriah  $1,2 \times 10^6$  -  $6 \times 10^8$  frumur innrennslislyf, ördreifa tisagenlecleucel (CAR+ lífvænlegar T-frumur)

#### 2. VIRK(T) EFNI

Samgena manna T-frumur erfðabreyttar *ex vivo* með lentiveirugenaferju sem umtáknar blendingsviðtaka gegn CD19 mótefnavaka (CAR).

Inniheldur  $1,2 \times 10^6$  til  $6 \times 10^8$  CAR+ lífvænlegar T-frumur.

#### 3. HJÁLPAFERNI

Inniheldur einnig: glúkósa, natríumklóríð, mannaalbúmínlausn, dextran 40 til inndælingar, dímetýlsúlfoxíð, natríumglúkónat, natríumacetat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, natríum-N-acetyltryptophanat, natríumcaprylat, ál, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

10 ml-50 ml í hverjum poka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð

Ekki nota hvítfrumu-eyðandi síu.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið við lægri hita en -120°C; ekki þíða lyfið fyrr en á að nota það.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Inniheldur erfðabreyttar frumur.

Fargið í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun lífræns úrgangs.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Nafn:

Fæðingardagur: {dd mmm áááá}

Aph ID/DIN:

Lota:

Poki x

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila

### Kymriah 1,2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> frumur innrennslislyf, ördreifla tisagenlecleucel (CAR+ lífvænlegar T-frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn mun afhenda þér öryggiskort fyrir sjúklinga. Þú skalt lesa það vandlega og fylgja fyrirmælunum á því.
- Þú skalt alltaf sýna lækninum eða hjúkrunarfræðingnum öryggiskortið fyrir sjúklinga þegar þú hittir þau eða ef þú ferð á sjúkrahús.
- Upplýsingarnar í þessum fylgiseðli eru fyrir þig eða barnið þitt – í fylgiseðlinum mun aðeins standa „þú“.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Kymriah og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Kymriah
3. Hvernig Kymriah er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kymriah
6. Þakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Kymriah og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Kymriah

Kymriah, einnig þekkt sem tisagenlecleucel, er búið til úr nokkrum af hvítu blóðfrumunum þínum sem kallast T-frumur. T-frumur eru mikilvægar fyrir ónæmiskerfið (varnir líkamans) til að það verki sem skyldi.

#### Hvernig verkar Kymriah?

T-frumurnar eru teknar úr blóðinu þínu og nýtt gen er sett inn í T-frumurnar til að þær geti beinst að krabbameinsfrumunum í líkamanum. Þegar Kymriah er gefið með innrennslis í blóðið finna breyttu T-frumurnar krabbameinsfrumurnar og drepa þær.

#### Við hverju Kymriah er notað

Kymriah er notað til meðferðar við:

- **Bráðu B-eitilfrumuhvítblæði (B-cell acute lymphoblastic leukaemia, B-cell ALL)** – tegund krabbameins sem hefur áhrif á sumar aðrar tegundir hvítra blóðfrumna. Nota má þetta lyf fyrir börn og unga fullorðna til og með 25 ára að aldri með þetta krabbamein.
- **Dreifðu B-stórfrumueitilæxli (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)** – tegund krabbameins sem hefur áhrif á sumar tegundir hvítra blóðfrumna, fyrst og fremst í eitlunum. Nota má þetta lyf fyrir fullorðna (18 ára og eldri) með þetta krabbamein.
- **Eitilbúaeitilæxli (follicular lymphoma, FL)** – tegund krabbameins sem hefur áhrif á sumar tegundir hvítra blóðfrumna, sem kallast eitilfrumur og eru fyrst og fremst í eitlum. Nota má þetta lyf fyrir fullorðna (18 ára eða eldri) með þetta krabbamein.

Ef þú hefur spurningar um hvernig Kymriah verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi skaltu spyrja lækninn.

## 2. Áður en byrjað er að gefa Kymriah

### Ekki má gefa þér Kymriah:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefna lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú getir verið með ofnæmi skaltu leita ráða hjá læknum.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Kymriah er búið til úr þínum eigin hvítu blóðfrumum og skal aðeins gefið þér.

### Áður en þú færð Kymriah skaltu segja læknum frá því ef:

- Þú hefur fengið stofnfrumuígræðslu á síðustu 4 mánuðum. Læknirinn mun kanna hvort þú hefur einkenni hýsilsóttar (graft-versus-host disease). Það gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkama þinn og valda einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum.
- Þú ert með lungna-, hjarta- eða blóðþrýstingskvilla (lágur eða hækkaður).
- Þú tekur eftir einkennum um að krabbameinið sé að versna. Ef þú ert með hvítblæði gæti þetta verið hiti, slappleiki, blæðandi tannhold, marblettir. Ef þú ert með eitilæxli gæti þetta verið óútskýrður hiti, slappleiki, nætursviti, skyndilegt þyngdartap.
- Þú ert með sýkingu. Sýkingin verður meðhöndluð fyrir innrennslið með Kymriah.
- Þú hefur fengið lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV sýkingu.
- Þú ert þunguð, heldur að þú getir verið þunguð eða ráðgerir að verða þunguð (sjá kaflana „Meðganga og brjóstagjöf“ og „Getnaðarvarnir fyrir konur og karla“ hér fyrir neðan).
- Þú hefur fengið bólusetningu á síðustu 6 vikum eða fyrirhugar að fá bólusetningu á næstu nokkrum mánuðum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu ræða við lækinn áður en þér verður gefið Kymriah.

### Próf og skoðanir

#### Áður en þú færð Kymriah mun læknirinn:

- Skoða hjá þér lungun, hjartað og blóðþrýsting.
- Leita að einkennum um sýkingu; allar sýkingar verða meðhöndlaðar áður en þér verður gefið Kymriah.
- Athuga hvort eitilæxlið eða hvítblæðið sé að versna.
- Leita að einkennum hýsilsóttar sem getur komið fram eftir ígræðslu.
- Skoða blóðið með tilliti til þvagsýru og hve margar krabbameinsfrumur eru í blóðinu. Það mun sýna hvort líklegt sé að þú fáiir kvilla sem kallast æxlislysuheilkenni. Þú gætir fengið lyf sem hjálpa við að koma í veg fyrir þetta ástand.
- Skoða hvort lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV sýking sé til staðar.

### Þegar þú hefur fengið Kymriah

#### Þú skalt segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- Hiti, sem getur verið einkenni sýkingar. Læknirinn mun skoða blóðfrumutalningu hjá þér reglubundið því að fækkun getur orðið á blóðfrumum og öðrum þáttum í blóðinu.
- Mældu líkamshitann tvisvar á dag í 3-4 vikur eftir meðferð með Kymriah. Ef hitinn er hár skaltu tafarlaust leita til læknisins.
- Mikil þreyta, slappleiki og mæði, sem geta verið einkenni skorts á rauðum blóðfrumum.
- Blæðingar eða mar sem kemur auðveldlega fram, sem geta verið einkenni skorts á frumum í blóðinu sem kallast blóðflögur.

Það gætu komið fram áhrif á niðurstöður sumra tegunda HIV prófa – þú skalt spyrja lækinn um þetta.

Læknirinn fylgist reglulega með blóðfrumutalningu eftir gjöf Kymriah þar sem fækkun getur orðið á blóðfrumum og öðrum þáttum í blóðinu.

Ekki má gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.

### **Börn og unglingar**

- Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum yngri en 3 ára með B-eitilfrumuhvítblæði.
- Kymriah skal ekki nota fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára til að meðhöndla dreift B-stórfrumueitilæxli og eitilbúaeitilæxli. Það er vegna þess að Kymriah hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Kymriah**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð þ.m.t. lyf sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að önnur lyf geta haft áhrif á hvernig Kymriah verkar.

Sérstaklega máttu ekki fá ákveðin bóluæfni sem kallast lifandi bóluæfni:

- í 6 vikur áður en þú færð stuttu lotuna af krabbameinslyfjameðferð (kallast eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð) til að undirbúa líkama þinn fyrir Kymriah frumurnar.
- meðan á meðferð með Kymriah stendur.
- eftir meðferð á meðan ónæmiskerfið er að jafna sig.

Ræddu við lækninn ef þú þarft á bólusetningu að halda.

Áður en þér verður gefið Kymriah skaltu segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú ert að taka einhver lyf sem veikla ónæmiskerfið eins og barkstera, því þessi lyf geta truflað verkun Kymriah.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Það er vegna þess að áhrif Kymriah á þungaðar konur eða konur með barn á brjósti eru ekki þekkt og það gæti skaðað ófædda barnið eða nýfædda barnið/ungbarnið.

- Ef þú verður þunguð eða grunar að þú sért þunguð eftir meðferð með Kymriah, skaltu þegar í stað ræða við lækninn.
- Þú munt fá þungunarpróf áður en meðferð hefst. Kymriah verður aðeins gefið ef niðurstaðan sýnir að þú sért ekki þunguð.

### **Getnaðarvarnir fyrir konur og karla**

Þú skal ræða um barneignir við lækninn ef þú hefur fengið Kymriah.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki aka, stjórna vélum eða taka þátt í athöfnum sem krefjast árvekni. Kymriah getur valdið kvillum eins og breytttri eða minnkaðri meðvitund, ringlun og flogum í 8 vikur eftir innrennsli.

### **Kymriah inniheldur natríum, dímetýlsúlfoxíð (DMSO) og dextran 40**

Lyfið inniheldur 24,3 til 121,5 mg af natríum í hverjum skammti. Þetta jafngildir 1 til 6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu sem er 2 g fyrir fullorðna. Það á að fylgjast náið með þér allan innrennslistímann.

### 3. Hvernig Kymriah er gefið

Kymriah verður alltaf gefið af lækni á fullgildri meðferðarstöð.

Kymriah inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Læknirinn sem meðhöndlar Kymriah mun því grípa til viðeigandi varúðarráðstafana (nota hanska og gleraugu) til að forðast að smitsjúkdómar geti hugsanlega borist á milli.

#### Blóð gefið til að framleiða Kymriah

Kymriah er búið til úr þínum eigin hvítu blóðfrumum.

- Læknirinn mun taka svolítið af blóði úr þér með bláæðalegg sem verður settur í bláæð hjá þér (aðferð sem kallast hvítfrumuskiljun). Sumar af hvítu blóðfrumunum eru aðskildar úr blóðinu og afganginum af blóðinu er skilað aftur í bláæðina. Þetta getur tekið 3 til 6 klst. og getur þurft að endurtaka.
- Hvítu blóðfrumurnar þínar eru frystar og sendar í burtu til að framleiða Kymriah. Venjulega tekur um 3 til 4 vikur að framleiða Kymriah en tíminn getur verið mismunandi.
- Kymriah er meðferð sem er framleidd sérstaklega fyrir þig. Við ákveðnar aðstæður er ekki hægt að framleiða Kymriah með góðum árangri og gefa þér. Í einhverjum tilvikum er hugsanlega gerð önnur tilraun til þess að framleiða Kymriah.

Áður en þér verður gefið Kymriah, getur verið að læknirinn gefi þér meðferð sem kallast eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð í nokkra daga til að undirbúa líkamann.

#### Krabbameinsmeðferð meðan verið er að framleiða Kymriah

Meðan verið er að framleiða Kymriah getur verið að eitilæxli eða hvítblæði versni og læknirinn ákveði að gefa viðbótarmeðferð (sem kallast millimeðferð) til þess að stöðva framgang krabbameinsins með því að koma í veg fyrir að nýjar krabbameinsfrumur myndist. Þessi meðferð getur valdið aukaverkunum sem geta verið verulegar eða lífshættulegar. Læknirinn upplýsir þig um hugsanlegar aukaverkanir þessarar meðferðar.

#### Lyf gefin rétt fyrir meðferð með Kymriah

Á 30 til 60 mínútonum áður en þér verður gefið Kymriah gætu þér verið gefin önnur lyf. Það hjálpar við að fyrirbyggja innrennslisviðbrögð og hita. Þessi önnur lyf gætu verið m.a.:

- Parasetamól
- Andhistamín eins og dífenhydramín.

#### Hvernig þér verður gefið Kymriah

- Læknirinn mun skoða hvort einkvæmu sjúklingaupplýsingarnar á innrennslispokanum með Kymriah eigi við um þig.
- Læknirinn mun gefa þér Kymriah með innrennslisli sem þýðir að það verður gefið sem dreypi um slöngu í bláæð hjá þér. Það tekur yfirleitt styttri tíma en 1 klst. Meðan á innrennslinu stendur athugar læknirinn hvort þú eigir erfitt með öndun eða hvort þú finnst fyrir sundli (hugsanleg einkenni ofnæmisviðbragða).
- Kymriah er meðferð í eitt skipti.

#### Eftir að þér er gefið Kymriah

- Þú skalt áætla að dvelja innan 2 klst. fjarlægðar frá sjúkrahúsinu þar sem þú fékkst meðferð í að minnsta kosti 4 vikur eftir að þú hefur fengið Kymriah. Læknirinn mun ráðleggja þér að fara daglega aftur á sjúkrahúsið í að minnsta kosti 10 daga og mun íhuga hvort þú þurfir að dvelja inni á sjúkrahúsinu fyrstu 10 dagana eftir innrennslisli. Þetta er til að læknirinn geti kannað hvort meðferðin verki og hjálpað þér ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

Ef þú missir af áætluðum tíma skaltu hringja í lækninn eða sjúkrahúsið um leið og hægt er til að fá annan tíma.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Segðu læknum þegar í stað frá því** ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum eftir innrennsli með Kymriah. Þær koma yfirleitt fram fyrstu 8 vikurnar eftir innrennsli en geta einnig komið fram síðar:

##### **Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum**

- hár hiti og kuldahrollur. Þetta geta verið einkenni alvarlegs ástands sem kallast frumuboðalosunarheilkenni (cytokine release syndrome) sem getur verið lífshættulegt eða banvænt. Önnur einkenni frumuboðalosunarheilkennis eru öndunarerfiðleikar, ógleði, uppköst, niðurgangur, lystarleysi, þreyta, vöðvaverkir, liðverkir, bólga, lágur blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, höfuðverkur, hjarta-, lungna- og nýrnabilun og lifrarskaði. Þessi einkenni koma yfirleitt alltaf fram innan fyrstu 14 dagana eftir innrennsli.
- kvillar eins og breytt hugsun eða minnkuð meðvitund, skert raunveruleikaskyn, ringlun, æsingur, flog, erfiðleikar við tal og að skilja tal, erfiðleikar með gang. Þetta geta verið einkenni ástands sem kallast heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS).
- hitatilfinning, hiti, kuldahrollur eða skjálfti, særindi í hálsi eða sár í munni geta verið einkenni sýkingar. Sumar sýkingar geta verið lífshættulegar eða banvænar.

##### **Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**

- Hratt niðurbrot á æxlisfrumum sem leiðir til þess að innihald þeirra berst í blóðrásina. Þetta getur truflað starfsemi mismunandi líffæra, sérstaklega nýrnanna, hjartans og taugakerfisins (æxlislýsuheilkenni).

##### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir**

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir. Ef þessar aukaverkanir verða verulegar eða alvarlegar skaltu segja læknum tafarlaust frá því.

##### **Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum**

- Fölvi, slappleiki, mæði vegna fækkunar rauðra blóðfrumna eða minnkaðs hemóglóbíns
- Mikil eða langvarandi blæðing eða mar vegna fækkunar blóðflagna
- Hiti ásamt hættulega fáum hvítum blóðfrumum
- Aukin hætta á sýkingu vegna óeðlilega fárra hvíttra blóðfrumna
- Tíðar og viðvarandi sýkingar vegna minnkunar mótefna í blóði
- Slappleiki, óeðlilegur hjartsláttur vegna óeðlilega lágra gilda blóðsalta m.a. fosfórs, kalíums, magnesíums
- Há gildi lifrarensíma eða kreatíníns í blóði sem sýna að lifur og nýru starfa ekki eðlilega
- Hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- Mæði, andþyngsli, hröð öndun, vökvi í lungunum
- Hósti
- Kviðverkur, hægðatregða
- Bein- og bakverkur
- Húðútbrot
- Þroti á ökklum, útlimum og andliti.

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Hiti, lasleiki, lifrarstækkun, gul húð og augnhvíta, fækkun blóðfrumna vegna verulegrar ónæmisörvunar
- Sundl eða yfirlið, húðroði, útbrot, kláði, hiti, mæði eða uppköst, kviðverkur, niðurgangur vegna innrennslistengdra viðbragða
- Útbrot, ógleði, uppköst, niðurgangur m.a. blóðugar hægðir (hugsanleg einkenni hýsilsóttar, það er þegar ígræddar frumur ráðast á frumur líkamans)
- Verkir í liðum vegna mikillar þvagsýru
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsókn (há gildi: fosfórs, kalíums, kalsíums, magnesíums og natríums, ensíms sem er kallað alkalískur fosfatasi til að hjálpa við greiningu lifrarsjúkdóma, fibrin d-tvíliðu, ferritins í sermi; lág gildi: próteins í blóði sem kallast albúmín, natríums)
- Krampar, krampaköst (flog)
- Sinadráttur/krampi vegna óeðlilega lágra gilda blóðsalta m.a. kalsíums
- Ósjálfráðar eða stjórnlausar hreyfingar
- Ósjálfráður skjálfti í líkamanum, erfiðleikar með að skrifa, erfiðleikar með að tjá hugsanir með orðum, athyglisbrestur, syfja
- Náladofi eða dofi, erfiðleikar með hreyfingar vegna taugaskemmda
- Skert sjón
- Þorsti
- Þyngdartap
- Taugaverkir
- Kvíði, pirringur
- Verulegt ruglástand
- Svefnerfiðleikar
- Andnað, öndunarerfiðleikar í liggjandi stöðu, bólga á fótum og fótleggjum (hugsanlega einkenni hjartabilunar), hjartsláttur stöðvast
- Bólga og verkur vegna blóðtappa
- Bólga vegna vökva sem lekur úr blóðæðum í nærliggjandi vef
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Uppþemba og óþægindi (þaninn kviður), vegna uppsöfnunar vökva í kvið
- Munnþurrkur, særindi í munn, blæðing í munn, bólga í tannholdi
- Gul húð og augnhvíta vegna óeðlilega hás gildis bilirubins í blóði
- Kláði
- Mikil svitnun, nætursviti
- Flensulík veikindi
- Fjöllíffærabilun

**Sjaldgæfar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Máttleysi eða lömum í útlimum eða andliti, erfiðleikar með tal (hugsanlega einkenni heilablóðfalls sem afleiðing minnkaðs blóðflæðis)
- Hiti eða skyndilegur roði í húð
- Hósti með slímugum eða stundum blóðugum uppgangi, hiti, mæði eða öndunarerfiðleikar
- Erfiðleikar með stjórn á hreyfingum

**Tíðni ekki þekkt:** ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Öndunarerfiðleikar eða sundl (hugsanleg einkenni ofnæmisviðbragða)
- Máttleysi eða dofi í hand- eða fótleggjum, versnandi sjón eða sjónleysi, þráhyggju- og órókrétt hugsun sem ekki er deilt með öðrum, höfuðverkur, skert minni og hugsun, óvenjulegt atferli

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Kymriah

### Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar læknum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á innrennslispokanum á eftir EXP.

Geymið og flytjið við lægri hita en  $-120^{\circ}\text{C}$ . Ekki þíða lyfið fyrir en það er tilbúið til notkunar.

Ekki skal nota lyfið ef innrennslispokinn er skemmdur eða hann lekur.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Fylgja skal gildandi leiðbeiningum um meðhöndlun á lífrænum úrgangi varðandi lyfjaleifar eða úrgang.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Kymriah inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Kymriah er kallað tisagenlecleucel. Hver innrennslispoki með Kymriah inniheldur tisagenlecleucel frumuördreifðu með lotuháðri þéttni af samgena T-frumum sem eru erfðabreyttar til að tjá blendingsviðtaka gegn CD19 mótefnavaka (CAR-jákvæðar lífvænlegar T-frumur). Einn eða fleiri pokar innihalda samtals  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  CAR+ lífvænlegar T-frumur.
- Önnur innihaldsefni eru glúkósi, natríumklóríð, mannaalbúmínlausn, dextran 40 til inndælingar, dímetýlsúlfoxíð, natríumglúkónat, natríumacetat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, natríum-N-acetyltryptophanat, natríumcaprylat, ál og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Kymriah inniheldur natríum, dímetýlsúlfoxíð (DMSO) og dextran 40“.

### Lýsing á útliti Kymriah og pakkningastærðir

Kymriah er innrennslislyf, frumuördreifa. Það er fánlegt í innrennslispoka sem inniheldur skýjaða til tæra, litlausa til fölgula frumuördreifðu. Hver poki inniheldur 10 ml til 50 ml af ördreifðu.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

### CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf  
11 avenue des Tropiques  
91940 Les Ulis  
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**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

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

### Undirbúningur innrennslispokans

Samræma þarf tímasetningu þíðingar Kymriah og innrennslis. Staðfesta skal innrennslistímamann fyrirfram og aðlaga upphafstímamann að þíðingu þannig að Kymriah sé tilbúin til innrennslis þegar viðtakandinn er reiðubúinn. Um leið og Kymriah hefur þiðnað og það er við herbergishita (20°C -25°C) skal gefa innrennslid á innan við 30 mínútum til að viðhalda hámarks lífvænleika, þ.m.t. öll hlé meðan á innrennslinu stendur.

Setja á innrennslispokann ofan í annan, sæfðan poka meðan á þíðingu stendur til að vernda tengi gegn smiti og forðast að hellist niður ef svo ólíklega vill til að pokinn leki. Kymriah á að þiðna við 37°C með því að nota annaðhvort vatnsbað eða þurra þíðingaradferð þar til enginn ís er sjáanlegur í innrennslispokanum. Fjarlægja skal pokann tafarlaust úr þíðingartækinu og geyma hann við herbergishita (20°C-25°C) fram að innrennslu. Ef tekið hefur verið við fleiri en einum innrennslispoka fyrir meðferðarskammtinn (fjöldi poka sem einn skammtur samanstendur af kemur fram á vottorðinu fyrir lotuna) á aðeins að þiðna næsta poka þegar búin er að gefa innihald pokans á undan með innrennslu.

Ekki má með neinum hætti eiga við Kymriah. Til dæmis má ekki skola Kymriah (vinda og endurdreifa í nýtt burðarefni) fyrir innrennslu.

Skoda á innrennslispokann (pokana) með tilliti til skemmda eða sprungna áður en hann er látinn þiðna. Ef innrennslispokinn virðist hafa skemmst eða virðist leka á ekki að gefa innrennslid og skal farga í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun um lífrænan úrgang.

### Lyfjagjöf

Kymriah innrennslu í bláæð skal vera gefið af heilbrigðisstarfsmanni með reynslu af ónæmisbældum sjúklingum og þjálfuðum í meðhöndlun bráðaofnæmis. Tryggið að einn skammtur af tocilizumabi og neyðarbúnaður sé til staðar fyrir innrennslu og á meðan sjúklingurinn jafnar sig. Sjúkrahús skulu hafa aðgang að viðbótarskömmtum af tocilizumabi innan 8 klukkustunda. Í þeim undantekningartilvikum þegar tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem tilgreindur er á lista Lyfjastofnunar Evrópu yfir lyf sem skortur er á (European Medicines Agency shortage catalogue) skal tryggja að á staðnum sé aðgangur að öðrum viðeigandi úrræðum til að meðhöndla frumuboðalosunarheilkenni.

Bera þarf saman auðkenni sjúklingsins við sjúklingaupplýsingar á innrennslispokanum. Kymriah er eingöngu til samgena notkunar. Gefa skal Kymriah með innrennslu í bláæð í gegnum latexfrían bláæðalegg án hvítfrumu-eyðandi síu, við u.þ.b. 10 til 20 ml á mínútu með þyngdarflæði (gravity flow). Gefa skal allt innihald innrennslispokans með innrennslu. Nota skal sæfða natríumklóríd 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til að undirbúa æðalegginn fyrir innrennslu og skola eftir innrennslu. Þegar allt rúmmálið af Kymriah hefur verið gefið með innrennslu á að skola innrennslispokann með 10 til 30 ml af natríumklóríd 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og gefa til að tryggja að eins margar frumur og mögulegt er séu gefnar sjúklingnum.

### Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en Kymriah er meðhöndlað eða gefið

Kymriah inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Fylgja skal gildandi leiðbeiningum um meðhöndlun á lífrænum úrgangi við förgun.

Allt efni sem hefur komist í sneringu við Kymriah (úrgangur á föstu og fljótandi formi) skal meðhöndla og farga sem mögulega sýktum úrgangi í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun á lífrænum úrgangi.

Kymriah skal flytja innan aðstöðunnar í lokuðu, óbrjótandi, lekaþétu ílát.

Kymriah er búið til úr samgena blóði sjúklingsins sem safnað er með hvítfrumuskiljun. Efni úr hvítfrumuskiljun sjúklings og Kymriah geta falið í sér hættu á að smitandi veirur berist í heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla lyfið. Í samræmi við það skulu heilbrigðisstarfsmenn gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og gleraugu) við meðhöndlun efnis úr hvítfrumuskiljun og Kymriah til að forðast að smitsjúkdómar geti hugsanlega borist í þá.

#### **VIÐAUKI IV**

### **NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM ÓSK UM EINS ÁRS MARKAÐSVERND**

## Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Eins árs markaðsvernd**

CHMP fór yfir gögnin sem markaðsleyfishafinn lagði fram og tók tillit til ákvæða í grein 14(11) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og telur að nýja ábendingin feli í sér verulegan klínískan ávinning umfram fyrirbyggjandi meðferðarúræði eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.