

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecartus 0,4 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Tecartus (Brexucabtagen-Autoleucel) ist ein auf genetisch modifizierten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, die *ex vivo* mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimiert, welcher ein variables Maus-Anti-CD19-Einzelkettenfragment (scFv) umfasst, das mit der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta verbunden ist.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Mantelzell-Lymphom

Jeder patientenspezifische Tecartus-Infusionsbeutel enthält Brexucabtagen-Autoleucel in einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel abgepackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die in einer Cryostor CS10-Lösung suspendiert sind, enthält.

Jeder Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Infusionsdispersion.

Akute lymphatische Leukämie

Jeder patientenspezifische Tecartus-Infusionsbeutel enthält Brexucabtagen-Autoleucel in einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel abgepackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 1×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die in einer Cryostor CS10-Lösung suspendiert sind, enthält.

Jeder Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Infusionsdispersion.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium.

Jede Dosis enthält 0,05 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml Tecartus.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine klare bis opake, weiße bis rote Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mantelzell-Lymphom

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

Akute lymphatische Leukämie

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tecartus muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Tecartus und dem Management von Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereitstehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

Tecartus ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Mantelzell-Lymphom

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Behältnis enthält. Die Zieldosis beträgt 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 3 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphodepletion bei MCL-Patienten durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion) bei MCL-Patienten

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid 500 mg/m^2 und Fludarabin 30 mg/m^2 besteht, muss vor der Infusion von Tecartus angewendet werden. Die empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Tecartus.

Akute lymphatische Leukämie

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Behältnis enthält. Die Zieldosis beträgt 1×10^6 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 1×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphodepletion bei ALL-Patienten durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion) bei ALL-Patienten

Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid 900 mg/m^2 über 60 Minuten besteht, muss vor der Infusion von Tecartus angewendet werden. Dies wird für den 2. Tag vor der Infusion von Tecartus empfohlen. Fludarabin 25 mg/m^2 über 30 Minuten muss vor der Infusion von Tecartus verabreicht werden. Die empfohlenen Tage sind der 4., 3. und 2. Tag vor der Infusion von Tecartus.

Mantelzell-Lymphom und akute lymphatische Leukämie

Prämedikation

- Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, dass die Patienten orales Paracetamol 500 bis 1 000 mg und intravenöses oder orales (oder äquivalentes) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Infusion als Prämedikation erhalten.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung vor der Infusion

- Bei einigen gefährdeten Patientengruppen kann ein Aufschub der Tecartus-Infusion angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.4 – Gründe für einen Aufschub der Behandlung)

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Tecartus für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei dieser Patientengruppe bisher noch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Tecartus darf nur intravenös angewendet werden.

Tecartus darf nicht bestrahlt werden. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Vor der Verabreichung muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenangaben auf dem Tecartus-Infusionsbeutel und der Kassette übereinstimmt.

Verabreichung

- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Nur zur autologen Anwendung; verifizieren Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Beutel übereinstimmt.
- Nachdem die Schläuche gespült wurden, infundieren Sie den gesamten Inhalt des Tecartus-Beutels innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

Detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung, Verabreichung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Tecartus, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Tecartus ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen anderen Patienten verabreicht werden. Vor der Infusion muss die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Infusionsbeutel und der Kassette abgeglichen werden. Tecartus darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett der Kassette nicht mit der Identität des vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Allgemein

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

Überwachung nach der Infusion

Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

Empfehlen Sie den Patienten, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologische Nebenwirkungen auftreten. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen muss, in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung, in Erwägung gezogen werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Tecartus-Behandlung verbunden sind, muss die Infusion verschoben werden, wenn auf den Patienten einer der folgenden Zustände zutrifft:

- Bestehende, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere Reaktionen bezüglich der Lunge oder des Herzens oder Hypotonie) einschließlich jener, die durch vorangegangene Chemotherapien entstanden sind.
- Aktive unkontrollierte Infektion oder entzündliche Erkrankung.
- Aktive *Graft-versus-host-disease* (GVHD).

In manchen Fällen kann die Behandlung nach der Anwendung des Chemotherapieschemas zur Lymphodepletion verschoben werden. Wenn die Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem der Patient die Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten hat, aufgeschoben wird, muss das Chemotherapieschema zur Lymphodepletion erneut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Serologische Untersuchungen

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tecartus muss ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Tecartus behandelte Patienten dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen für Transplantationen spenden.

Aktives Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit aktivem ZNS-Lymphom, definiert als mittels Bildgebung bestätigte Hirnmetastasen, vor. Bei ALL wurden asymptomatische Patienten maximal mit ZNS-2-Status (definiert als weiße Blutkörperchen $< 5/\mu\text{l}$ in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Vorhandensein von Lymphoblasten) ohne klinisch ersichtliche neurologische Veränderungen mit Tecartus behandelt. Die Daten in dieser Population sind jedoch begrenzt. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecartus bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

Begleiterkrankung

Patienten mit einer aktiven Erkrankung des ZNS in der Anamnese oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion waren von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei fast allen Patienten ist zu einem gewissen Grad ein CRS aufgetreten. Im Zusammenhang mit Tecartus wurde ein schweres CRS, das tödlich sein kann, beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 3 Tage betrug (Spanne: 1 bis 13 Tage). Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden, wie z. B. hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Schüttelfrost, Tachykardie und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8). Ein CRS ist nach Ermessen des Arztes zu behandeln, basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden.

Behandlung des Tecartus-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Vor der Tecartus-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab, ein Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blocker, pro Patient vor Ort sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 1). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens sowie Pulsoxymetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung indiziert.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen Dysfunktion müssen entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sind zu erwägen. In manchen Fällen kann im Zusammenhang mit einem CRS ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) auftreten.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechenden CRS in Erwägung zu ziehen.

Tecartus expandiert und persistiert nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter. Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung des Tecartus-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Tabelle 1 Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg).	n. z.

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf weniger als 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades (b).	Tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg). Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut verabreichen, wenn kein Ansprechen auf intravenöse Flüssigkeitsgabe oder auf eine Erhöhung der zusätzlichen Sauerstoffgabe erfolgt. Maximal 3 Dosen über 24 Stunden; maximal 4 Dosen insgesamt, wenn keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt; oder, wenn kein Ansprechen auf die zweite oder nachfolgende Dosen Tocilizumab erfolgt, alternative Behandlungsmaßnahmen gegen das CRS in Betracht ziehen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen.	Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 1 behandeln.
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die hoch dosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität 3. Grades oder Transaminitis 4. Grades.	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1 mg/kg intravenös zweimal täglich oder äquivalente Dexamethason-Dosis (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden) verabreichen, bis Schweregrad 1 erreicht ist, dann Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis).	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1 000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.

n. z. = nicht zutreffend

(a) Lee et al 2014.

(b) Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 2.

(c) Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Tecartus behandelten Patienten wurden schwere neurologische Nebenwirkungen, auch als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bekannt, beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen konnten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Nebenwirkungen betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 262 Tage) nach der Tecartus-Infusion (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit einer neurologischen Toxizität/ICANS vom Schweregrad 2 oder höher müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei einer schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizität/ICANS ist eine intensivmedizinische supportive Behandlung anzuwenden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva bei Nebenwirkungen 2. oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter

Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 2).

Tabelle 2 Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 3	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen und gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 4	Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.	Methylprednisolon 1 000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen, die lebensbedrohlich verlaufen konnten, wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Tecartus beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten müssen vor, während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antibiotika müssen gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung angewendet werden.

Nach Tecartus-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödlich verlaufende opportunistische Infektionen berichtet, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen und Virusreaktivierung (z. B. HHV-6 und progressive multifokale Leukoencephalopathie). Bei Patienten mit neurologischen Ereignissen sollte die Möglichkeit solcher Infektionen in Betracht gezogen werden und es müssen entsprechende diagnostische Abklärungen durchgeführt werden.

Virusreaktivierung

Eine Virusreaktivierung, z. B. eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV), kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminanten Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphodepletion und Tecartus-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln und diese müssen gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Nach Tecartus-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild des Patienten muss nach der Tecartus-Infusion überwacht werden.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasie auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Tecartus behandelten Patienten sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypogammaglobulinämie macht Patienten anfälliger für Infektionen. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Tecartus zu überwachen und müssen im Falle rezidivierender Infektionen durch Vorbeugung von Infektionen, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen und gemäß den Standardleitlinien gehandhabt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können aufgrund von DMSO oder residualem Gentamicin in Tecartus auftreten.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten müssen lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, ist das Unternehmen zu kontaktieren, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, das schwerwiegend sein kann, wurde gelegentlich beobachtet. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder einer hohen Tumorlast vor der Tecartus-Infusion Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS müssen überwacht und bei einem Auftreten gemäß Standardleitlinien behandelt werden.

Vorherige Stammzelltransplantation (GVHD)

Es wird nicht empfohlen, dass Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben und an einer aktiven akuten oder chronischen GVHD leiden, die Behandlung erhalten, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Tecartus eine Verschlimmerung der GVHD eintreten kann.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Tecartus wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusion, entsprechend 15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

Langzeit-Nachbeobachtung

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und im Rahmen des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus besser zu verstehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann die Aktivität von Tecartus beeinflussen. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide vor der Infusion wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe von Kortikosteroiden gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Toxizitäten beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Tecartus-Therapie wurde nicht untersucht. Vorsorglich wird eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen mindestens 6 Wochen lang vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphodepletion, während der Tecartus-Therapie und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Tecartus-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphodepletion zu entnehmen.

Es liegen unzureichende Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Verhütung nach einer Behandlung mit Tecartus auszusprechen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tecartus bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tecartus durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Verabreichung an eine Schwangere schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, wenn sie plazentagängig sind, zu einer fötalen Schädigung, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Tecartus bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere müssen hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Tecartus-Therapie muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Bei Neugeborenen von mit Tecartus behandelten Müttern muss die Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen sowie der Anzahl der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen müssen über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über die Auswirkung von Tecartus auf die Fertilität verfügbar. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

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

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

Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, dürfen Patienten nach der Infusion mindestens 8 Wochen lang oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen kein Fahrzeug führen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Mantelzell-Lymphom

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Tecartus in ZUMA-2 wider, einer Phase 2-Studie, in der insgesamt 82 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, eine Einzeldosis CAR-positiver, lebensfähiger T-Zellen (2×10^6 oder $0,5 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg) erhielten.

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (91 %), Infektionen (55 %) und Enzephalopathie (51 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 56 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (26 %), Infektionen (28 %) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (15 %).

Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades wurden bei 67 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Infektionen (34 %) und Enzephalopathie (24 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Neutropenie (99 %), Leukopenie (98 %), Lymphopenie (96 %), Thrombozytopenie (65 %) und Anämie (56 %).

Akute lymphatische Leukämie

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Tecartus in ZUMA-3 wider, einer Phase 1/2-Studie, in der insgesamt 100 Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, eine Einzeldosis CAR-positiver, lebensfähiger T-Zellen ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 oder 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg) erhielten.

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (91 %), Enzephalopathie (57 %) und Infektionen (41 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 70 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem CRS (25 %), Infektionen (22 %) und Enzephalopathie (21 %).

Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades wurden bei 76 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Infektionen (27 %), CRS (25 %) und Enzephalopathie (22 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt beschriebene Nebenwirkungen wurden bei insgesamt 182 Patienten identifiziert, die Tecartus im Rahmen von zwei multizentrischen, klinischen Zulassungsstudien, ZUMA-2 (n = 82) und ZUMA-3 (n = 100), erhielten. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3 Im Zusammenhang mit Tecartus identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Sehr häufig	Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern Bakterielle Infektionen Pilzinfektionen Virusinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Leukopenie ^a Neutropenie ^a Lymphopenie ^a Thrombozytopenie ^a Anämie ^a Febrile Neutropenie
	Häufig	Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom ^b Hypogammaglobulinämie
	Häufig	Überempfindlichkeit Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Hypophosphatämie ^a Verminderter Appetit

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		Hypomagnesiämie Hyperglykämie ^a
	Häufig	Hypoalbuminämie ^a Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen		
	Sehr häufig	Delirium Angst Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Enzephalopathie Tremor Kopfschmerzen Aphasie Schwindelgefühl Neuropathie
	Häufig	Krampfanfall Ataxie Erhöhter intrakranieller Druck
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie Bradykardie
	Häufig	Nicht-ventrikuläre Arrhythmien
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie Hypertonie Hämorrhagie
	Häufig	Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten Dyspnoe Pleuraerguss Hypoxie
	Häufig	Respiratorische Insuffizienz Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Übelkeit Diarrhoe Verstopfung Abdominalschmerzen Erbrechen Mundschmerzen
	Häufig	Mundtrockenheit Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Sehr häufig	Ausschlag Hauterkrankung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Motorische Funktionsstörung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Sehr häufig	Niereninsuffizienz
	Häufig	Verminderte Urinausscheidung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Ödem Müdigkeit Pyrexie Schmerzen Schüttelfrost

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen		
	Häufig	Sehstörung
Untersuchungen		
	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht ^a Harnsäure im Blut erhöht ^a Aspartat-Aminotransferase erhöht ^a Hypokalzämie ^a Hyponatriämie ^a Direktes Bilirubin erhöht ^a Hypokaliämie ^a
	Häufig	Bilirubin erhöht ^a
<p>In Tabelle 3 sind nur Zytopenien enthalten, die (i) zu neuen oder sich verschlechternden klinischen Folgeerscheinungen führten, oder (ii) eine Therapie erforderten oder (iii) eine Anpassung der aktuellen Therapie erforderten.</p> <p>^a Die Häufigkeit basiert auf Laborparametern 3. oder höheren Grades.</p> <p>^b Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.</p> <p>ZUMA-2 Datenschnitt: 24. Juli 2021; ZUMA-3 Datenschnitt: 23. Juli 2021</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen aus ZUMA-2 und ZUMA-3 (n = 182)

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS trat bei 91 % der Patienten auf. Bei 20 % der Patienten trat ein CRS 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 13 Tage) und die mediane Dauer betrug 9 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage). Siebenundneunzig Prozent (97 %) der Patienten erholten sich vom CRS.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit CRS bei Patienten, bei denen ein CRS auftrat, beinhalteten Pyrexie (94 %), Hypotonie (64 %), Hypoxie (32 %), Schüttelfrost (31 %), Tachykardie (27 %), Sinustachykardie (23 %), Kopfschmerzen (22 %), Müdigkeit (16 %) und Übelkeit (13 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schlossen Hypotonie (22 %), Pyrexie (15 %), Hypoxie (9 %), Tachykardie (3 %), Dyspnoe (2 %) und Sinustachykardie (2 %) ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Neurologische Ereignisse und Nebenwirkungen

Neurologische Nebenwirkungen traten bei 69 % der Patienten auf. Bei 32 % der Patienten traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 262 Tage). Neurologische Ereignisse klangen bei 113 von 125 Patienten (90,4 %) wieder ab, mit einer medianen Dauer von 12 Tagen (Spanne: 1 bis 708 Tage). Drei Patienten hatten zum Zeitpunkt ihres Todes anhaltende neurologische Ereignisse, darunter ein Patient mit dem gemeldeten Ereignis einer schwerwiegenden Enzephalopathie und ein anderer Patient mit dem gemeldeten Ereignis eines schweren Verwirrheitszustands. Die verbleibenden bestehenden neurologischen Ereignisse waren vom Schweregrad 2. Bei 93 % aller behandelten Patienten trat das erste CRS oder neurologische Ereignis innerhalb der ersten 7 Tage nach der Tecartus-Infusion auf.

Die häufigsten neurologischen Nebenwirkungen beinhalteten Tremor (32 %), Verwirrheitszustand (27 %), Enzephalopathie (27 %), Aphasie (21 %) und Agitation (11 %). Bei Patienten, denen Tecartus verabreicht wurde, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Enzephalopathie (15 %), Aphasie (6 %) und Verwirrheitszustand (5 %), berichtet. ICANS wurde als schwere neurologische Nebenwirkung mit einer geringen Häufigkeit (2 %) in klinischen Studien gemeldet. In klinischen Studien beobachtete ICANS sind unter der Nebenwirkung Enzephalopathie aufgeführt. Schwerwiegende Fälle von Hirnödemen, die tödlich verlaufen können, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Tecartus behandelt wurden. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

ICANS wurde im Zusammenhang mit neurologischer Toxizität nach der Markteinführung berichtet.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Febrile Neutropenie wurde nach der Tecartus-Infusion bei 12 % der Patienten beobachtet. In ZUMA-2 und ZUMA-3 traten bei 87 der 182 mit Tecartus behandelten Patienten Infektionen auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwerwiegend, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 30 % der Patienten auf, einschließlich Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterieller Infektionen, Pilzinfektionen und Virusinfektionen bei 23 %, 8 %, 2 % bzw. 4 % der Patienten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Länger anhaltende Zytopenien

Zytopenien treten nach einer vorherigen Chemotherapie zur Lymphodepletion und der Tecartus-Therapie sehr häufig auf.

Länger anhaltende (an Tag 30 oder darüber hinaus bestehende oder an Tag 30 oder später einsetzende) Zytopenien 3. oder höheren Grades traten bei 48 % der Patienten auf und beinhalteten Neutropenie (34 %), Thrombozytopenie (27 %) und Anämie (15 %). Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie trat bei 12 % der Patienten auf. Hypogammaglobulinämie 3. oder höheren Grades trat bei 1 % der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

Die Immunogenität von Tecartus wurde mittels eines enzymgekoppelten Immunadsorptionstests (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen FMC63, dem Antikörper, der ursprünglich Anti-CD19-CAR zugrunde liegt, untersucht. Bis dato wurde keine Immunogenität des Anti-CD19-CAR-T-Zell-Antikörpers bei MCL-Patienten nachgewiesen. In einem initial durchgeführten Screening-Assay wurden 17 Patienten in ZUMA-2 zu irgendeinem Zeitpunkt positiv auf Antikörper getestet. Ein orthogonaler zellbasierter Assay zur Bestätigung zeigte jedoch, dass alle 17 Patienten in ZUMA-2 zu allen untersuchten Zeitpunkten negativ auf Antikörper getestet wurden. Basierend auf einem initialen Screening-Assay wurden 16 Patienten in ZUMA-3 zu irgendeinem Zeitpunkt positiv auf Antikörper getestet. Bei Patienten mit auswertbaren Proben für den bestätigenden Test waren zwei Patienten nach der Behandlung nachweislich Antikörper-positiv. Einer der beiden Patienten hatte ein bestätigtes positives Antikörper-Ergebnis in Monat 6. Der zweite Patient hatte bei Nachbehandlung ein bestätigtes positives Antikörper-Ergebnis an Tag 28 und in Monat 3. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Kinetik der initialen Expansion, CAR-T-Zellfunktion und Persistenz von Tecartus oder die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tecartus bei diesen Patienten verändert waren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten bezüglich der Anzeichen einer Überdosierung mit Tecartus vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XL06.

Wirkmechanismus

Tecartus, eine gegen CD19 gerichtete genetisch modifizierte autologe T-Zell-Immuntherapie, bindet an CD19-exprimierende Krebszellen und normale B-Zellen. Nach der Bindung der Anti-CD19-CAR-T-Zellen an die CD19-exprimierenden Zielzellen aktivieren die kostimulatorische Domäne CD28 und die Signaldomäne CD3-zeta nachgeschaltete Signalkaskaden, die bei den T-Zellen zu Aktivierung, Proliferation, Erlangung von Effektorfunktionen und Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führen. Diese Abfolge von Ereignissen führt zum Abtöten der CD19-exprimierenden Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Sowohl in ZUMA-2 als auch in ZUMA-3 wurde das pharmakodynamische Ansprechen nach der Tecartus-Infusion über einen 4-wöchigen Zeitraum untersucht, indem der vorübergehende Anstieg der Zytokine, Chemokine und anderer Moleküle im Blut gemessen wurde. Die Konzentrationen der Zytokine und Chemokine wie IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , Interferon-gamma (IFN- γ) und IL-2-Rezeptor-alpha wurden analysiert. Der maximale Anstieg wurde in der Regel innerhalb der ersten 8 Tage nach der Infusion beobachtet und die Konzentrationen erreichten in der Regel innerhalb von 28 Tagen wieder den Ausgangswert.

Aufgrund der *on-target*-, *off-tumor*-Wirkung von Tecartus kann für einen gewissen Zeitraum nach der Behandlung eine B-Zell-Aplasie auftreten.

Translationale Analysen, die durchgeführt wurden, um Zusammenhänge zwischen Zytokinkonzentrationen und der Inzidenz von CRS oder neurologischen Ereignissen festzustellen, zeigten, dass höhere Konzentrationen (Spitzenkonzentration und AUC nach 1 Monat) mehrerer Serumanalyten, einschließlich IL-6, IL-10 und TNF- α , mit neurologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades und CRS 3. oder höheren Grades assoziiert waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiertes oder refraktäres MCL: ZUMA-2

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, die zuvor eine Anthracyclin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, einen Anti-CD20-Antikörper und einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib) erhalten hatten, wurden in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 2-Studie untersucht. Infrage kommende Patienten hatten zudem eine Krankheitsprogression nach dem letzten Behandlungsschema oder waren refraktär gegenüber der letzten Behandlung. Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen, einer vorangegangenen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbaren Krebszellen oder Hirnmetastasen sowie Patienten mit einem Lymphom des ZNS oder einer ZNS-Erkrankung in der Anamnese waren nicht einschließbar. In ZUMA-2 wurden insgesamt 74 Patienten eingeschlossen (d. h. einer Leukapherese unterzogen) und 68 Patienten davon wurden mit Tecartus behandelt. Drei Patienten erhielten kein Tecartus, weil es nicht hergestellt werden konnte. Zwei weitere Patienten wurden aufgrund einer Krankheitsprogression (Tod) nach der Leukapherese nicht behandelt. Ein Patient wurde nach Erhalt der Chemotherapie zur Lymphodepletion aufgrund eines anhaltenden aktiven Vorhofflimmerns nicht mit Tecartus behandelt. Der Gesamtanalyse-Datensatz (*Full Analysis Set*, FAS) war definiert als Anzahl aller Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden. Eine Zusammenfassung der Baseline-Merkmale der Patienten ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Baseline-Merkmale für ZUMA-2

Kategorie	Alle Leukapheresierten (FAS) (N = 74)
<i>Alter (Jahre)</i>	
Median (min., max.)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Männlich	84 %
Mediane Anzahl vorheriger Therapien (min., max.)	3 (1, 5)
<i>Subgruppe rezidiert/refraktär</i>	
Rezidiert nach Auto-SZT	42 %
Refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie	39 %
Rezidiert nach der letzten MCL-Therapie	19 %
Patienten mit Krankheitsstadium IV	86 %
Patienten mit Knochenmarkbeteiligung	51 %
<i>Morphologische Merkmale</i>	
Klassisches MCL	54 %
Blastoides MCL	26 %
Sonstiges	1 %
Unbekannt	19 %
<i>Bridging-Therapie erhalten</i>	
Ja	38 %
Nein	62 %
<i>Ki-67 IHC durch das Zentrallabor</i>	
N	49
Median	65 %
Auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; IHC: Immunohistochemie; max.: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom; min.: Minimum.	

Tecartus wurde den Patienten verabreicht als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg (zulässige Maximaldosis: 2×10^8 Zellen) im Anschluss an ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion von 500 mg/m² intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m² intravenösem Fludarabin, beide verabreicht am 5., 4. und 3. Tag vor der Behandlung. Eine Bridging-Therapie zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphodepletion war zulässig, um die Krankheitslast zu kontrollieren.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Freigabe des Arzneimittels betrug bei Patienten, die mit Tecartus behandelt wurden, 13 Tage (Spanne: 9 bis 20 Tage), und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Tecartus-Infusion betrug 27 Tage (Spanne: 19 bis 74 Tage, mit Ausnahme eines Ausreißers von 134 Tagen). Die mediane Dosis betrug $2,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg. Alle Patienten erhielten die Tecartus-Infusion an Tag 0 und wurden für mindestens 7 Tage hospitalisiert.

Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate*, ORR), ermittelt durch eine unabhängige Prüfungskommission anhand der Lugano-Kriterien von 2014. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*, PFS) und die Schwere der unerwünschten Ereignisse.

Für die primäre Analyse wurde das Analyseset a priori definiert, das die ersten 60 mit Tecartus behandelten Patienten umfasste, die 6 Monate nach der Krankheitsbeurteilung in Woche 4 nach der Tecartus-Infusion bezüglich ihres Ansprechens ausgewertet wurden. In diesem Analyseset mit 60 Patienten betrug die ORR 93 % bei einer Rate der vollständigen Remission (*Complete Remission*, CR) von 67 %. Die ORR war signifikant höher als die vorab festgelegte historische Vergleichsrate von 25 %, bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 ($p < 0,0001$).

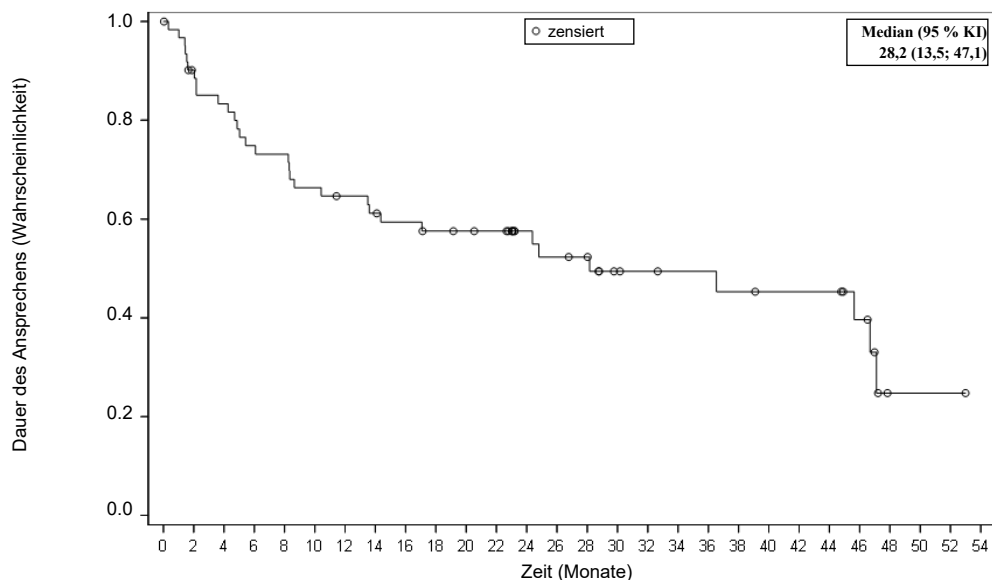
Die aktualisierten Analysen der 24-Monats-Nachbeobachtung der Wirksamkeit wurden unter Verwendung des modifizierten Intent-to-treat(mITT)-Analysesets, das aus 68 Patienten bestand, die mit Tecartus behandelt wurden, durchgeführt. In der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung betragen die ORR- und CR-Raten bei den 68 Patienten im mITT-Analyseset 91 % bzw. 68 %.

Die Ergebnisse im FAS von sowohl der primären Analyse als auch der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für ZUMA-2

Kategorie	Alle Leukapheresierten ^a (FAS) (N = 74)	
	Primäre Analyse	24-Monats-Nachbeobachtung
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%) [95 % KI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % KI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95 % KI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Dauer des Ansprechens (DOR)^b		
Median in Monaten [95 % KI]	NE [10,4; n.b.]	28,2 (13,5; 47,1)
Spanne ^c in Monaten	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Anhaltendes Ansprechen, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate) [95 % KI]	16,2 [9,9; n.b.]	24,0 (10,1; 48,2)
Gesamtüberleben		
Median (Monate) [95 % KI]	NE [24,6; n.b.]	47,4 (24,6; n.b.)
6-Monats-OS (%) [95 % KI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12-Monats-OS (%) [95 % KI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24-Monats-OS (%) [95 % KI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30-Monats-OS (%) [95 % KI]	Nicht zutreffend	56,2 (44,1; 66,7)
36-Monats-OS (%) [95 % KI]	Nicht zutreffend	53,9 (41,5; 64,8)
54-Monats-OS (%) [95 % KI]	Nicht zutreffend	38,7 (24,8; 52,4)
Mediane Nachbeobachtung in Monaten (min., max.)	16,8 (7,2; 37,6)	36,6 (27,3; 57,0)
KI: Konfidenzintervall; CR: vollständige Remission; FAS: <i>Full Analysis Set</i> (Gesamtanalyse-Datensatz); n.b.: nicht bestimmbar; NE: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PR: partielle Remission.		
a Von den 74 eingeschlossenen (d. h. leukapheresierten) Patienten erhielten 69 Patienten die Chemotherapie zur Lymphodepletion und 68 Patienten erhielten Tecartus.		
b Bei allen Respondern. Die DOR wird vom Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens bis zum Zeitpunkt der Progression oder des Todes gemessen.		
c Ein + Zeichen weist auf einen zensierten Wert hin.		
d Am Datenerhebungsstichtag. Prozentsätze werden anhand der Gesamtanzahl der Patienten im Analyseset als Nenner berechnet.		

Abbildung 1 Kaplan Meyer DOR im FAS



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecartus eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des MCL gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL: ZUMA-3

In einer offenen, multizentrischen Phase 2-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL untersucht. Rezidiert oder refraktär war definiert als eines der Folgenden: primär refraktär; erstes Rezidiv nach Remission, die ≤ 12 Monate andauerte; rezidiert oder refraktär nach Zweitlinientherapie oder höherer Therapielinie; rezidiert oder refraktär nach allogener Stammzelltransplantation (Allo-SZT) (vorausgesetzt, dass die Transplantation ≥ 100 Tage vor dem Einschluss erfolgte und dass keine Immunsuppressiva ≤ 4 Wochen vor dem Einschluss eingenommen wurden). Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen, aktiver *Graft-versus-Host*-Reaktion und jeglicher ZNS-Erkrankungen in der Anamnese. Patienten mit ZNS-2-Status ohne klinisch ersichtliche neurologische Veränderungen waren einschließbar. In Phase 2 von ZUMA-3 wurden insgesamt 71 Patienten eingeschlossen (d. h. leukapheresiert) und 55 Patienten wurden mit Tecartus behandelt. Sechs Patienten erhielten Tecartus nicht, da die Herstellung fehlschlug. Acht weitere Patienten wurden nicht behandelt, primär aufgrund von unerwünschten Ereignissen (AEs) nach der Leukapherese. Zwei Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden und eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erhielten, wurden nicht mit Tecartus behandelt; bei einem Patient trat eine Bakteriämie und neutropenisches Fieber auf, der andere Patient erfüllte die Einschlusskriterien nach der Chemotherapie zur Lymphodepletion nicht. Der FAS umfasste alle Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden und das modifizierte *Intent-to-Treat* (mITT)-Analyseset umfasst alle leukapheresierten Patienten, die mit Tecartus in Phase 2 behandelt wurden. Eine Zusammenfassung der Patientenmerkmale zu Baseline ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 Zusammenfassung der Merkmale zu Baseline für Phase 2 von ZUMA-3

Kategorie	Alle Leukapheresierten (FAS) (N = 71)	Alle Behandelten (mITT) (N = 55)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Median (min., max.)	44 (19 bis 84)	40 (19 bis 84)
Männlich	58 %	60 %
Weißer	72 %	67 %
Primär refraktäre Erkrankung	30 %	33 %
Rezidierte/refraktäre Erkrankung nach ≥ 2 Therapielinien	76 %	78 %
Rezidiv mit erster Remission ≤ 12 Monate	28 %	29 %
<i>Anzahl der vorherigen Therapielinien</i>		
Median (min., max.)	2 (1 bis 8)	2 (1 bis 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Vorherige Therapien</i>		
Allo-SZT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Philadelphia-Chromosom (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SZT, allogene Stammzelltransplantation; max., Maximum; min., Minimum		

Im Anschluss an die Chemotherapie zur Lymphodepletion wurde den Patienten Tecartus als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg verabreicht (zulässige Maximaldosis: 1×10^8 Zellen). Das Schema zur Lymphodepletion bestand aus Cyclophosphamid 900 mg/m^2 intravenös über 60 Minuten am 2. Tag vor der Tecartus-Infusion und aus Fludarabin 25 mg/m^2 intravenös über 30 Minuten am 4., 3. und 2. Tag vor der Tecartus-Infusion. Von den 55 Patienten, die Tecartus erhielten, erhielten 51 Patienten eine Bridging-Therapie zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphodepletion, um die Krankheitslast zu kontrollieren.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Lieferung des Arzneimittels betrug 16 Tage (Spanne: 11 bis 42 Tage) und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Tecartus-Infusion betrug 29 Tage (Spanne: 20 bis 60 Tage). Die mediane Dosis betrug $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg. Alle Patienten erhielten die Tecartus-Infusion an Tag 0 und wurden mindestens bis Tag 7 hospitalisiert.

Der primäre Endpunkt war die Rate der gesamten vollständigen Remission (*Overall Complete Remission*, OCR) (vollständige Remission [CR] + vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung [CRi]) bei mit Tecartus behandelten Patienten, bestimmt durch eine unabhängige Überprüfung. Bei den 55 mit Tecartus behandelten Patienten (mITT) betrug die OCR-Rate 70,9 % mit einer CR-Rate von 56,4 % (Tabelle 7), was signifikant höher war als die vorab festgelegte Kontrollrate von 40 %. Von den 39 Patienten, die eine CR oder CRi erreichten, betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,1 Monate (Spanne: 0,85 bis 2,99 Monate).

Alle behandelten Patienten hatten eine potenzielle Nachbeobachtung von ≥ 18 Monaten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,5 Monaten (95 % KI: 0,3; 32,6 Monate) und eine mediane Nachbeobachtungszeit im Hinblick auf das OS von 24,0 Monaten (95 % KI: 23,3; 24,6).

Tabelle 7 Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für Phase 2 von ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
OCR-Rate (CR + CRi) n (%) [95 % KI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
CR-Rate, n (%) [95 % KI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Negativrate der minimalen Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i> , MRD) bei OCR (CR oder CRi)-Patienten, n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Dauer der Remission, Median in Monaten [95 % KI] ^b Mediane Spanne in Monaten	14,6 [9,4; n.b.] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; n.b.] ^c (0,03+; 24,08+)

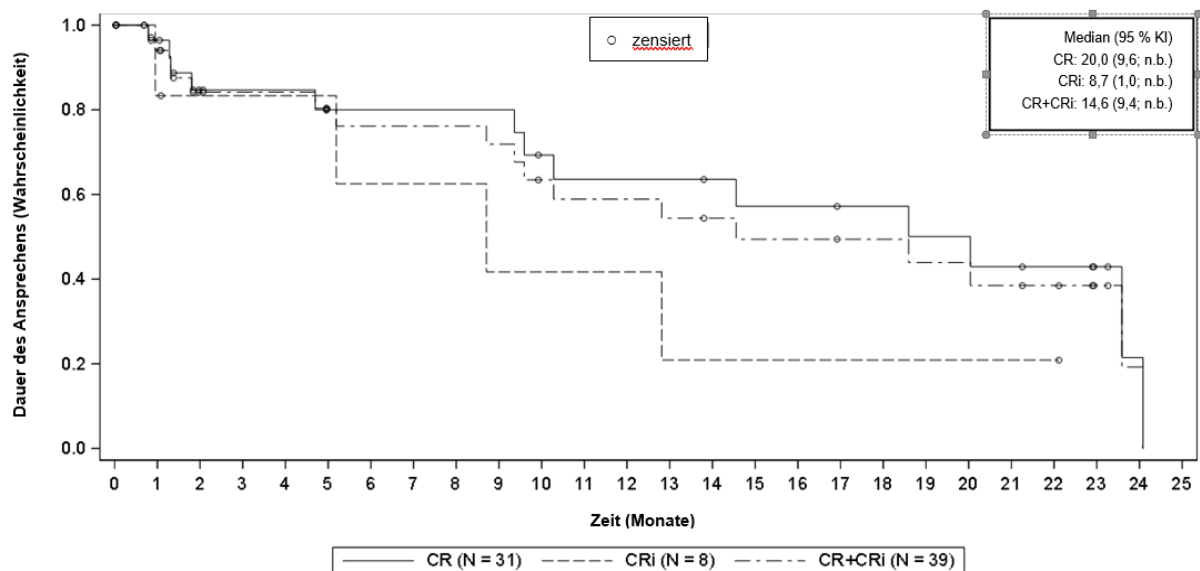
KI, Konfidenzintervall; CR, vollständige Remission; n.b., nicht bestimmbar

a. Von den 71 Patienten, die eingeschlossen (und leukapheresiert) wurden, erhielten 57 Patienten eine konditionierende Chemotherapie und 55 Patienten erhielten Tecartus.

b. Die Patienten wurden bei ihrer letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn einer neuen Krebstherapie (mit Ausnahme der Wiederaufnahme eines Tyrosinkinase-Inhibitors) oder einer Allo-SZT zensiert, um jeden Beitrag auszuschließen, den die neue Therapie auf die DOR haben könnte, was den Beitrag von KTE-X19 verzerren könnte. Die Ergebnisse der Analysen, bei denen nicht zensiert wurde bezüglich einer nachfolgenden Allo-SZT oder bezüglich der Einleitung einer neuen Krebstherapie, stimmten mit den Analysen überein, bei denen diese Ereignisse zensiert wurden.

c. Die Dauer der Remission wurde nur für Patienten definiert, die eine OCR erreichten, daher waren die Ergebnisse der Analysen im FAS und mITT identisch.

Abbildung 2 Kaplan-Meier DOR im mITT-Analyseset^a



- a. Die DOR wurde nur für Patienten definiert, die eine OCR erreichten; daher waren die Ergebnisse der Analyse im FAS und mITT identisch.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecartus eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit B-Zell ALL und eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Tecartus für die Behandlung von ALL bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 6 kg gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels sowohl für die MCL- als auch die ALL-Patientenpopulation erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zelluläre Kinetik

Mantelzell-Lymphom

Nach der Infusion von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Tecartus in ZUMA-2 zeigte sich eine initiale rasche Expansion der Anti-CD19-CAR-T-Zellen, gefolgt von einer Abnahme auf nahezu die Ausgangswerte nach 3 Monaten. Die Spitzenkonzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen traten innerhalb der ersten 7 bis 15 Tage nach der Infusion auf.

Bei Patienten mit MCL stand die Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut im Zusammenhang mit dem objektiven Ansprechen (CR oder PR) (Tabelle 8).

Tabelle 8 Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Brexucabtagen-Autoleucel in ZUMA-2

Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen	Responder (CR oder PR) (N = 63)	Non-Responder (N = 5)	p-Wert
Spitzenwert (Zellen/µl) Median [min.; max.], n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (Zellen/µl·Tag) Median [min.; max.], n	1 386,28 [3,83 bis 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

Der p-Wert ist mittels Wilcoxon-Test berechnet

Die medianen Anti-CD19-CAR-T-Zell-Spitzenwerte betragen 74,08 Zellen/µl bei MCL-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (n = 39) und 112,45 Zellen/µl bei MCL-Patienten im Alter von < 65 Jahren (n = 28). Die medianen Anti-CD19-CAR-T-Zell-AUC-Werte betragen 876,48 Zellen/µl·Tag bei MCL-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und 1 640,21 Zellen/µl·Tag bei MCL-Patienten im Alter von < 65 Jahren.

Akute lymphatische Leukämie

Nach der Infusion einer Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Tecartus in ZUMA-3 (Phase 2), zeigte sich eine initiale rasche Expansion der Anti-CD19-CAR-T-Zellen, gefolgt von einer Abnahme auf nahezu die Ausgangswerte nach 3 Monaten. Die mediane Zeit bis zu den Spitzenkonzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen lag innerhalb der ersten 15 Tage nach der Tecartus-Infusion.

Eine Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Tecartus im Zeitverlauf basierend auf einer zentralen Beurteilung anhand des Gesamtansprechens ist in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9 Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Brexucabtagen-Autoleucel in Phase 2 von ZUMA-3

Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen	Patienten mit gesamter vollständiger Remission (CR/CRi) (N = 39)	Patienten mit nicht vollständiger Remission ^a (N = 16)	p-Wert
Spitzenwert (Zellen/µl) Median [min.; max.], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (Zellen/µl·Tag) Median [min.; max.], n	424,03 [14,12 bis 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- Für drei von 39 Patienten, die eine CR oder CRi erreichten, und 2 von 16 Patienten, die nicht-CR/CRi waren, lagen zu keinem Zeitpunkt nach der Infusion Daten zu Anti-CD19-CAR-T-Zellen vor.
- Nicht vollständige Remission umfasst alle nicht-CR/CRi-Patienten, deren Ansprechen als unvollständige Remission mit partieller hämatologischer Erholung, blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (N = 4), Teilremission (N = 0), kein Ansprechen (N = 9) oder nicht auswertbar (N = 3) eingestuft wurde.
- Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Test berechnet.

Die medianen Spitzenkonzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen betragen 34,8 Zellen/µl bei ALL-Patienten ≥ 65 Jahre (n = 8) und 17,4 Zellen/µl bei ALL-Patienten < 65 Jahre (n = 47). Die medianen AUC-Werte der Anti-CD19-CAR-T-Zellen betragen 425,0 Zellen/µl·Tag bei ALL-Patienten ≥ 65 Jahre und 137,7 Zellen/µl·Tag bei ALL-Patienten < 65 Jahre.

Bei MCL- und ALL-Patienten hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die AUC_{Tag 0-28} und die C_{max} von Tecartus.

Es wurden keine Studien zu Tecartus an Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tecartus enthält genetisch modifizierte humane T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des humanen Produkts adäquat abbilden könnten. Folglich wurden keine traditionellen toxikologischen Studien, die bei einer Arzneimittel-Entwicklung eingesetzt werden, durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität oder Genotoxizität durchgeführt.

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen dieser Behandlung auf die Fertilität, Reproduktion und Entwicklung zu bewerten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS10 (enthält DMSO)
Natriumchlorid
Humanalbumin

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tecartus ist 1 Jahr haltbar, wenn es gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -150\text{ °C}$) aufbewahrt wird.

Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) haltbar. Die Tecartus-Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen, und die Gesamtdauer der Infusion soll 30 Minuten nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tecartus muss in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -150\text{ °C}$) aufbewahrt werden und muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass lebensfähige, lebende autologe Zellen zur Verabreichung an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht erneut eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Ethylenvinylacetat-Beutel für die Kryolagerung mit versiegeltem Zuführschlauch und zwei verfügbaren Spikeports; Inhalt ca. 68 ml Zelldispersion.

Ein Beutel für die Kryolagerung ist einzeln in einer Versandkassette aus Metall verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

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

Innerhalb der Einrichtung muss Tecartus in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Tecartus handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Tecartus-Metallkassette übereinstimmt.
- Der Tecartus-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs ein (und nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).

Auftauen

- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Tecartus bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Tecartus darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) stabil. Die Tecartus-Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

Verabreichung

- Nur zur autologen einmaligen Anwendung.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittelagentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Für die Gabe wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Verifizieren Sie die Patienten-ID erneut, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Beutel abzugleichen.
- Spülen Sie die Schläuche vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml).
- Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Tecartus-Beutels innerhalb von 30 Minuten, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Spülen Sie die Schläuche, nachdem der gesamte Inhalt des Beutels infundiert wurde, mit derselben Infusionsrate mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml), um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis verabreicht wurde.

Für die Beseitigung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Tecartus in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), müssen als potenziell infektiöses Abfallmaterial entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.

Versehentliche Exposition

Im Falle einer versehentlichen Exposition gegenüber Tecartus müssen die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Materialien humanen Ursprungs beachtet werden. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Tecartus gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1492/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Vereinigte Staaten

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Niederlande

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren, die Tecartus abgeben, über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution des Arzneimittels verfügen, indem:

- vor der Tecartus-Infusion für die direkte Verfügbarkeit vor Ort von 1 Dosis Tocilizumab pro Patienten gesorgt wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt sein, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.
- sichergestellt wird, dass das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

Schulungsprogramm – Vor dem Inverkehrbringen von Tecartus im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tecartus in Verkehr gebracht wird, sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Tecartus verschreibt, abgibt und verabreicht, einen Leitfaden erhält, zur:

- Bereitstellung von Informationen über die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit sowie über die Bedeutung an einer solchen Studie mitzuwirken
- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Sicherstellung einer angemessenen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden
- Sicherstellung, dass vor Ort mindestens 1 Dosis Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit Tecartus zur Verfügung steht. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu weiteren Dosen Tocilizumab haben; in dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellen Sie sicher, dass geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.

Schulungsprogramm für Patienten

Information und Aufklärung der Patienten zu:

- Risiken eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tecartus
- Notwendigkeit, die Symptome unverzüglich dem behandelnden Arzt zu melden
- Notwendigkeit, sich nach der Tecartus-Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe der Einrichtung aufzuhalten, in der Tecartus gegeben wurde
- Notwendigkeit, den Patientenpass zu jedem Zeitpunkt mitzuführen

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

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

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Mantelzell-Lymphom (MCL) und erwachsenen Patienten mit r/r akuter lymphatischer Leukämie (ALL) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß einem vereinbarten Protokoll eine prospektive Studie auf Basis von Daten aus einem Register durchführen und deren Ergebnisse einreichen.	MCL: 30. Juni 2042 ALL: 31. Dezember 2042

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a (4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei weiblichen, älteren und schwer kranken Patienten soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß einem vereinbarten Protokoll die Ergebnisse einer prospektiven Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einreichen, die auf Daten aus dem gleichen Register basieren, das zur Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus verwendet wurde.	30. September 2025
Zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Ergebnisse der Nachbeobachtung aus der klinischen Studie ZUMA-3 (Teil 1 und Teil 2) einreichen.	31. Oktober 2024
Zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß einem vereinbarten Protokoll eine prospektive Beobachtungsstudie auf Basis von Daten aus einem Register durchführen und deren Ergebnisse einreichen.	31. Dezember 2027

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

METALLKASSETTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecartus 0,4 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion
Brexucabtagen-Autoleucel (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Autologe humane T-Zellen, welche mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert.
Dieses Arzneimittel enthält Zellen humanen Ursprungs.

Enthält: 0,4 bis 2×10^8 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Cryostor CS10 (enthält DMSO), Humanalbumin, Natriumchlorid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

Ein steriler Infusionsbeutel.

Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht bestrahlen.

Den Inhalt des Beutels während des Auftauens vorsichtig durchmischen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

STOPP: Patienten-ID vor der Infusion bestätigen.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur intravenösen Anwendung.

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

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufbewahren.
Nicht erneut einfrieren.

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

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs beseitigt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1492/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Kite-Patienten-ID:
Zusätzliche Patienten-ID:
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:
SEC:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INFUSIONSBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Tecartus 0,4 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion
Brexucabtagen-Autoleucel (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen)
Nur zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.
Kite-Patienten-ID:
Zusätzliche Patienten-ID:
Name des Patienten:
Geburtsdatum des Patienten:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion.

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.
Patienten-ID verifizieren.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion Brexucabtagen-Autoleucel (CAR-positive, lebensfähige T-Zellen)

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie ihn sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.
- Zeigen Sie den Patientenpass stets beim Arzt oder beim medizinischen Fachpersonal vor, wenn Sie sich in Behandlung begeben oder wenn Sie ins Krankenhaus gehen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tecartus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Tecartus erhalten?
3. Wie wird Tecartus angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tecartus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tecartus und wofür wird es angewendet?

Tecartus ist ein Gentherapie-Arzneimittel, das zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms und der B-Zell akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen angewendet wird. Es wird angewendet, wenn andere Arzneimittel bei Ihnen nicht mehr wirken (rezidierte oder refraktäre Erkrankung). Das Arzneimittel wird speziell für Sie aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt, die modifiziert wurden, und wird als Brexucabtagen-Autoleucel bezeichnet.

Das Mantelzell-Lymphom und die B-Zell akute lymphatische Leukämie sind Krebserkrankungen eines Teils des Immunsystems (das Abwehrsystem des Körpers). Betroffen davon sind bestimmte weiße Blutkörperchen, die sogenannten B-Lymphozyten. Sowohl beim Mantelzell-Lymphom als auch bei der B-Zell akuten lymphatischen Leukämie wachsen die B-Lymphozyten unkontrolliert und sammeln sich im Lymphgewebe, Knochenmark oder Blut an.

Wie Tecartus wirkt

Die weißen Blutkörperchen werden Ihrem Blut entnommen und genetisch modifiziert, damit sie die Krebszellen in Ihrem Körper gezielt angreifen können. Wenn Tecartus als Infusion in Ihr Blut gelangt, töten die modifizierten weißen Blutkörperchen die Krebszellen ab.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Tecartus erhalten?

Sie dürfen Tecartus nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, bitten Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie das Arzneimittel zur Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut (*Chemotherapie zur Lymphodepletion*) nicht erhalten können (siehe auch Abschnitt 3, Wie wird Tecartus angewendet?).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Tecartus wird aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt und darf nur Ihnen gegeben werden (*autologe Anwendung*).

Tests und Untersuchungen

Bevor Sie Tecartus erhalten, wird Ihr Arzt:

- Ihre Lunge, Ihr Herz, Ihre Nieren und Ihren Blutdruck untersuchen;
- Sie auf Anzeichen für Infektionen oder Entzündungen untersuchen und entscheiden, ob Sie behandelt werden müssen, bevor Sie Tecartus erhalten;
- prüfen, ob sich Ihre Krebserkrankung verschlechtert;
- Sie auf Anzeichen einer *Graft-versus-Host*-Reaktion untersuchen, die nach einer Transplantation auftreten kann. Dies tritt auf, wenn transplantierte Zellen Ihren Körper angreifen und dadurch Symptome wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigen Stuhl hervorrufen;
- Ihren Harnsäurewert im Blut untersuchen und prüfen, wie viele Krebszellen in Ihrem Blut vorhanden sind. Daran ist zu erkennen, ob Sie wahrscheinlich eine Erkrankung entwickeln, die *Tumorlysesyndrom* genannt wird. Möglicherweise erhalten Sie Arzneimittel, um dieser Situation vorzubeugen;
- Tests auf das Vorliegen einer Hepatitis B, einer Hepatitis C oder einer HIV-Infektion durchführen;
- überprüfen, ob Sie in den vorangegangenen 6 Wochen geimpft wurden oder planen, sich in den nächsten Monaten impfen zu lassen;
- überprüfen, ob Sie zuvor eine Behandlung erhalten haben, die an das Protein mit dem Namen CD19 bindet.

In manchen Fällen ist es unter Umständen nicht möglich, die geplante Behandlung mit Tecartus durchzuführen. Wenn die Tecartus-Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem Sie die Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten haben, verschoben ist, benötigen Sie unter Umständen eine weitere Chemotherapie (siehe auch Abschnitt 3, Wie wird Tecartus angewendet?).

Nachdem Sie Tecartus erhalten haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich bzw. begeben Sie sich sofort in notärztliche Behandlung, wenn Folgendes bei Ihnen auftritt:

- Schüttelfrost, extreme Müdigkeit, Schwäche, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, starke Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall; dies könnten Symptome eines *Zytokinsturms* sein. Messen Sie Ihre Körpertemperatur zweimal täglich über 3 bis 4 Wochen nach der Behandlung mit Tecartus. Wenn Ihre Körpertemperatur erhöht ist, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.
- Krampfanfälle, Zittern oder Sprachstörungen oder verwaschene Sprache, Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseinsbeschränkung, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit, Gleichgewichts- oder Koordinationsverlust.
- Fieber (z. B. Körpertemperatur über 38 °C), welches ein Anzeichen für eine Infektion sein kann.
- extreme Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit; dies können Symptome eines Mangels an roten Blutkörperchen sein.

- höhere Anfälligkeit für Blutungen oder blaue Flecken; dies können Symptome geringer Konzentrationen von Blutplättchen im Blut sein.

Wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Ihr Arzt wird Ihr Blutbild regelmäßig überprüfen, da die Anzahl der Blutkörperchen und anderer Blutbestandteile abnehmen kann.

Sie werden darum gebeten, sich für mindestens 15 Jahre in ein Register aufnehmen zu lassen, um die Langzeiteffekte von Tecartus besser zu verstehen.

Sie dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen für Transplantationen spenden.

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

Tecartus darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren oder jungen Erwachsenen unter 26 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Tecartus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie, bevor Sie Tecartus erhalten, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem schwächen (wie z. B. Kortikosteroide), da diese Arzneimittel Einfluss auf die Wirkung von Tecartus haben können.

Insbesondere dürfen Sie bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, nicht erhalten:

- Während 6 Wochen, bevor Sie den kurzen Chemotherapiezyklus zur Lymphodepletion erhalten, um Ihren Körper auf die Tecartus-Zellen vorzubereiten.
- Während der Tecartus-Behandlung.
- Nach der Behandlung, während sich das Immunsystem wieder erholt.

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten. Dies ist notwendig, weil die Wirkungen von Tecartus bei Schwangeren oder stillenden Frauen nicht bekannt sind und das Arzneimittel Ihrem ungeborenen Kind oder gestillten Kind schaden könnte.

- Wenn Sie nach der Behandlung mit Tecartus bemerken, dass Sie schwanger sind, oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.
- Vor Beginn der Behandlung wird bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Tecartus kann nur gegeben werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecartus kann in den ersten 8 Wochen nach der Verabreichung zu Problemen führen, wie z. B. verändertes oder getrübbtes Bewusstsein, Verwirrtheit und Krampfanfälle (Anfälle).

Sie dürfen nach der Tecartus-Behandlung mindestens 8 Wochen lang oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem Ihr Arzt Sie informiert, dass Sie sich vollständig erholt haben, kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen und nicht an Aktivitäten teilnehmen, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern.

Tecartus enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Gentamicin

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Infusionsbeutel. Dies entspricht 15 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Das Arzneimittel enthält außerdem DMSO und Gentamicin, die schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen können.

3. Wie wird Tecartus angewendet?

Tecartus wird Ihnen immer von medizinischem Fachpersonal verabreicht.

- Da Tecartus aus Ihren eigenen weißen Blutkörperchen hergestellt wird, werden Ihnen Zellen entnommen, um Ihr Arzneimittel herzustellen. Ihr Arzt wird Ihnen mittels eines Venenkatheters Blut abnehmen (dieses Verfahren wird *Leukapherese* genannt). Ein Teil Ihrer weißen Blutkörperchen wird von Ihrem Blut getrennt und der Rest Ihres Blutes wird Ihrer Vene wieder zugeführt. Dies kann 3 bis 6 Stunden dauern und muss unter Umständen wiederholt werden.
- Ihre weißen Blutkörperchen werden an eine Herstellungsstätte versendet, um Tecartus für Sie herzustellen. In der Regel dauert es etwa 2 bis 3 Wochen, um Tecartus herzustellen, dieser Zeitraum kann jedoch variieren.

Vor der Tecartus-Behandlung gegebene Arzneimittel

Einige Tage bevor Sie Tecartus erhalten, wird Ihnen eine Chemotherapie zur Lymphodepletion verabreicht; diese sorgt dafür, dass sich die modifizierten weißen Blutkörperchen in Tecartus in Ihrem Körper vermehren können, wenn Sie das Arzneimittel erhalten.

In den 30 bis 60 Minuten, bevor Sie Tecartus erhalten, werden Ihnen möglicherweise weitere Arzneimittel gegeben. Damit soll Infusionsreaktionen und Fieber vorgebeugt werden. Diese weiteren Arzneimittel können unter anderem sein:

- Paracetamol.
- Ein Antihistaminikum wie Diphenhydramin.

Wie Ihnen Tecartus gegeben wird

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

- Tecartus wird als Einzeldosis verabreicht.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen eine einzige Tecartus-Infusion mittels eines Venenkatheters (*intravenöse Infusion*) über ca. 30 Minuten verabreichen.
- Tecartus ist die genetisch modifizierte Version Ihrer weißen Blutkörperchen. Ihre medizinischen Fachkräfte, die das Arzneimittel handhaben, werden daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden. Zudem werden sie bei der Reinigung oder Beseitigung von Material, das mit Tecartus in Berührung gekommen ist, die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs einhalten.

Nachdem Sie Tecartus erhalten haben

- Sie müssen sich nach der Tecartus-Behandlung mindestens 4 Wochen lang in der Nähe des Krankenhauses aufhalten, in dem Sie behandelt wurden. Ihr Arzt wird empfehlen, dass Sie mindestens 10 Tage lang täglich wieder ins Krankenhaus kommen oder dass Sie in den ersten 10 Tagen nach der Tecartus-Behandlung stationär im Krankenhaus bleiben. Dies erfolgt, damit

Ihr Arzt prüfen kann, ob Ihre Behandlung wirkt, und Ihnen helfen kann, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie Arzttermine versäumen, rufen Sie Ihren Arzt oder Ihr Behandlungszentrum so schnell wie möglich an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Versuchen Sie nicht, Ihre Nebenwirkungen eigenständig zu behandeln.

Tecartus kann Nebenwirkungen haben, die unter Umständen schwerwiegend oder lebensbedrohlich sind. **Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung**, wenn nach der Tecartus-Infusion eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber, Schüttelfrost, verringerter Blutdruck mit Symptomen wie Schwindelgefühl und Benommenheit oder Flüssigkeit in den Lungen; diese Symptome können schwerwiegender Natur sein und tödlich verlaufen (bei allen handelt es sich um Symptome einer Erkrankung mit der Bezeichnung *Zytokinsturm*).
- Verlust des Bewusstseins oder Bewusstseins Einschränkung, Verwirrtheit oder Gedächtnisverlust aufgrund von Störungen der Gehirnfunktion, Sprachstörungen oder verwaschene Sprache, unwillkürliches Zittern (*Tremor*), Anfälle (*Krampfanfälle*), plötzlich auftretende Verwirrtheit mit Unruhe, Orientierungslosigkeit, Halluzinationen oder Reizbarkeit (*Delirium*).
- Fieber, Schüttelfrost; dies können Anzeichen für eine Infektion sein.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Ungewöhnlich niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, was Ihr Infektionsrisiko erhöhen kann.
- Niedrige Anzahl der Blutplättchen (*Thrombozytopenie*); Symptome können unter anderem starke oder anhaltende Blutungen oder Blutergüsse sein.
- Hoher Blutdruck.
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Zellen, die Sauerstoff transportieren): Symptome können unter anderem extreme Müdigkeit mit Kraftlosigkeit sein.
- Extreme Müdigkeit.
- Schneller oder langsamer Herzschlag.
- Abnahme des Sauerstoffs, der das Körpergewebe erreicht: Symptome können unter anderem eine Veränderung Ihrer Hautfarbe, Verwirrtheit und eine schnelle Atmung sein.
- Kurzatmigkeit, Husten.
- Starke Blutungen.
- Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen.
- Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen, Schmerzen in den Körperextremitäten.
- Energie- oder Kraftlosigkeit, Muskelschwäche, Schwierigkeiten bei Bewegungen, Muskelkrämpfe.
- Kopfschmerzen.
- Nierenprobleme, wodurch Ihr Körper Flüssigkeit zurückhält, Ansammlung von Flüssigkeiten im Gewebe (*Ödem*), die zu Gewichtszunahme und Atembeschwerden führen kann.
- Hohe Spiegel von Harnsäure und Zucker (*Glukose*), die sich bei Bluttests zeigen.

- Niedrige Natrium-, Magnesium-, Phosphat-, Kalium- oder Kalziumspiegel, die sich bei Bluttests zeigen.
- Verminderter Appetit, wunde Mund.
- Schlafstörungen, Angst.
- Schwellungen in den Gliedmaßen, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge (*Pleuraerguss*).
- Hautausschlag oder Hautprobleme.
- Niedrige Konzentrationen von Immunglobulinen, die sich bei Bluttests zeigen; dies kann zu Infektionsneigung führen.
- Erhöhung der Leberenzyme, die sich bei Bluttests zeigen.
- Nervenschmerzen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Niedrige Albuminspiegel, die sich bei Bluttests zeigen.
- Hohe Bilirubin-Spiegel, die sich bei Bluttests zeigen.
- Unregelmäßiger Herzschlag (*Arrhythmie*).
- Unkontrollierbare Zuckungen von Körperteilen.
- Mundtrockenheit, mangelnde Flüssigkeitsaufnahme (*Dehydrierung*), Schluckbeschwerden.
- Verminderte Urinausscheidung (aufgrund der oben beschriebenen Nierenprobleme).
- Atemnot (*Respiratorische Insuffizienz*).
- Atembeschwerden, die dazu führen, dass Sie keinen ganzen Satz sprechen können; Husten aufgrund von Flüssigkeit in den Lungen.
- Erhöhung des Drucks in Ihrem Schädel.
- Blutgerinnsel: Symptome können unter anderem Schmerzen in der Brust oder im oberen Rücken, Atembeschwerden, Bluthusten oder krampfartige Schmerzen, Schwellung in einem Bein und warme sowie dunkel gefärbte Haut um den schmerzenden Bereich sein.
- Veränderung der Blutgerinnungsfähigkeit (*Koagulopathie*): Symptome können unter anderem starke oder anhaltende Blutungen oder Blutergüsse sein.
- Veränderungen des Sehvermögens, was das Sehen von Dingen erschwert (*Sehverschlechterung*).
- Überempfindlichkeit: Symptome wie z. B. Ausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen und Anaphylaxie.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Tecartus aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Etikett des Behältnisses und dem Infusionsbeutel nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

Dieses Arzneimittel ist gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei $\leq -150\text{ °C}$ aufzubewahren, bis es für die Anwendung aufgetaut wird. Nicht erneut einfrieren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tecartus enthält

Der Wirkstoff ist: Brexucabtagen-Autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion). Jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg für Patienten mit Mantelzell-Lymphom und eine Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen/kg für Patienten mit B-Zell akuter lymphatischer Leukämie.

Die sonstigen Bestandteile sind: Cryostor CS10 (enthält DMSO), Natriumchlorid, Humanalbumin. Siehe Abschnitt 2, „Tecartus enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Reste von Gentamicin“.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen.

Wie Tecartus aussieht und Inhalt der Packung

Tecartus ist eine klare bis opake, weiße bis rote Infusionsdispersion, die in einem Infusionsbeutel geliefert wird, der einzeln in einer Metallkassette verpackt ist. Ein einzelner Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Zelldispersion.

Pharmazeutischer Unternehmer

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Niederlande

Hersteller

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Niederlande

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

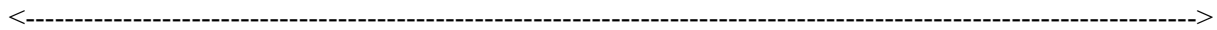
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.



Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieses Verfahrens vor der Verabreichung von Tecartus lesen.

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

Tecartus muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Tecartus handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Arbeitsflächen, die möglicherweise mit Tecartus in Berührung gekommen sind, müssen entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs dekontaminiert werden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Tecartus-Metallkassette übereinstimmt.
- Der Tecartus-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).

Auftauen

- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Tecartus bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Tecartus darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) stabil. Die Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Verabreichung

- Das Arzneimittel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Tecartus und dem Management von Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, geschult ist.

- Stellen Sie sicher, dass vor der Infusion und während der Nachbeobachtung mindestens 1 Dosis Tocilizumab pro Patient sowie Notfallausrüstung zur Anwendung bereitstehen. Krankenhäuser und assoziierte Zentren müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellen Sie sicher, dass geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.
- Die Identität des Patienten muss mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Infusionsbeutel abgeglichen werden.
- Tecartus ist nur zur autologen Anwendung bestimmt.
- Tecartus muss als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne leukozytendepletierenden Filter innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe verabreicht werden.
- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden. Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels muss infundiert werden.
- Sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml) muss zum Spülen der Schläuche vor der Infusion sowie zum Spülen danach verwendet werden. Nach der Infusion des gesamten Volumens von Tecartus muss der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgespült werden (*back priming*), um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Für die Beseitigung von Tecartus zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Abfallmaterialien, die mit Tecartus in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), müssen als potenziell infektiöses Abfallmaterial entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.

Versehentliche Exposition

Im Falle einer versehentlichen Exposition müssen die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Materialien humanen Ursprungs beachtet werden. Dazu gehören u. a. das Waschen des kontaminierten Hautbereichs und das Entfernen der kontaminierten Kleidung. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Tecartus gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUM
ANTRAG AUF EIN-JAHRES-VERMARKTUNGSSCHUTZ**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Ein-Jahres-Vermarktungsschutz**

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.