

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecartus $0,4 - 2 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Tecartus (breksukabtagenautoleucel) er et genetisk modifisert autologt cellebasert legemiddel som består av T-celler, omprogrammert *ex vivo* ved hjelp av en retroviral vektor som uttrykker en kimer anti-CD19 antigenreseptor (CAR) som består av en murin anti-CD19 enkeltkjedet variabel del (scFv) koblet til CD28 kostimulerende domene og CD3-zeta signaliserende domene.

2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Mantelcellelymfom

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Tecartus inneholder breksukabtagenautoleucel i en batch-avhengig konsentrasjon av autologe T-celler genetisk modifisert til å uttrykke en anti-CD19 kimerisk antigenreseptor (CAR-positive, levedyktige T-celler). Legemidlet pakkes i én infusjonspose som inneholder en celledispersjon for infusjon av en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt (område: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med maksimalt 2×10^8 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i en Cryostor CS10-oppløsning.

Hver infusjonspose inneholder ca. 68 ml dispersjon til infusjon.

Akutt lymfoblastisk leukemi

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Tecartus inneholder breksukabtagenautoleucel i en batch-avhengig konsentrasjon av autologe T-celler genetisk modifisert til å uttrykke en anti-CD19 kimerisk antigenreseptor (CAR-positive, levedyktige T-celler). Legemidlet pakkes i én infusjonspose som inneholder en celledispersjon for infusjon av en måldose på 1×10^6 anti-CD19 CAR-positive, levedyktige T-celler/kg kroppsvekt, med maks. 1×10^8 anti-CD19 CAR-positive, levedyktige T-celler suspendert i en Cryostor CS10-oppløsning.

Hver infusjonspose inneholder ca. 68 ml dispersjon til infusjon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 300 mg natrium.

Hver dose inneholder 0,05 ml dimetylsulfoksid (DMSO) per ml Tecartus.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Klar til ugjennomsiktig, hvit til rød dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mantelcellelymfom

Tecartus er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosinkinase-hemmer (BTK-hemmer).

Akutt lymfoblastisk leukemi

Tecartus er indisert til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tecartus skal administreres ved et kvalifisert behandlingssted av lege med erfaring fra behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrering og håndtering av pasienter som behandles med Tecartus. Minst én dose tocilizumab til bruk i tilfelle cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og akuttutstyr må være tilgjengelig før infusjon. Det kvalifiserte behandlingsstedet må ha tilgang til en ekstra dose tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab være tilgjengelig før infusjon.

Dosering

Tecartus er kun indisert til autolog bruk (se pkt. 4.4).

Mantelcellelymfom

Behandling består av én enkeltdose til infusjon som inneholder en dispersjon til infusjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én beholder. Måldosen er 2×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (område: 1×10^6 – 2×10^6 celler/kg), med maksimalt 2×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler for pasienter som veier 100 kg eller mer.

Det anbefales å infundere Tecartus 3 til 14 dager etter fullført lymfodepleterende kjemoterapi for MCL-pasienter. Tilgjengeligheten av behandlingen må bekreftes før oppstart av det lymfodepleterende regimet.

Forberedende behandling (lymfodepleterende kjemoterapi) for MCL-pasienter

- Et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m^2 og fludarabin 30 mg/m^2 må administreres før infusjon av Tecartus. Anbefalte dager er dag 5, 4 og 3 før infusjon av Tecartus.

Akutt lymfoblastisk leukemi

Behandling består av én enkeltdose til infusjon som inneholder en dispersjon til infusjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én beholder. Måldosen er 1×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt, med maks. 1×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler for pasienter som veier 100 kg eller mer.

Tecartus anbefales infundert 2 til 14 dager etter fullført lymfodepleterende kjemoterapi for ALL-pasienter. Tilgjengeligheten av behandlingen må bekreftes før det lymfodepleterende regimet startes.

Forberedende behandling (lymfodepleterende kjemoterapi) for ALL-pasienter

Et lymfodepleterende kjemoterapiregime bestående av cyklofosamid 900 mg/m² over 60 minutter må administreres før Tecartus infunderes. Dette anbefales på 2. dag før infusjon av Tecartus. Fludarabin 25 mg/m² over 30 minutter må administreres før infusjon av Tecartus. Anbefalte dager er 4., 3. og 2. dag før infusjon av Tecartus.

Mantelcellelymfom og akutt lymfoblastisk leukemi

Premedisinering

- For å minimere potensielle akutte infusjonsreaksjoner, anbefales det å premedisinere pasienten med 500 til 1000 mg paracetamol oralt og 12,5 til 25 mg difenhydramin intravenøst eller oralt (eller tilsvarende) omtrent 1 time før infusjonen.
- Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Overvåking før infusjon.

- I noen risikopasientgrupper kan en forsinkelse i infusjonen med Tecartus være indisert (se pkt. 4.4 – Grunner til å utsette behandlingen).

Overvåking etter infusjon

- Pasienten må overvåkes daglig i de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på potensiell CRS, nevrologiske hendelser og annen toksisitet. Legen skal vurdere sykehusinnleggelse i de første 10 dagene etter infusjon eller ved første tegn/symptom på CRS og/eller nevrologiske hendelser.
- Etter de første 10 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.
- Pasienten må instrueres om å oppholde seg i nærheten (innen 2 timers reiseavstand) av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering kreves hos pasienter ≥ 65 år.

Pasienter som er seropositive for hepatitt B-virus (HBV), hepatitt C-virus (HCV) eller humant immunsviktvirus (hiv)

Det er ingen erfaring med å produsere Tecartus for pasienter med en positiv test for hiv, aktiv HBV- eller aktiv HCV-infeksjon. Derfor har nytte/risiko ennå ikke blitt fastslått for denne populasjonen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Tecartus hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tecartus er kun til intravenøs bruk.

Tecartus må ikke utsettes for bestråling. Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

Før administrering må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med de individuelle pasientopplysningene på infusjonsposen og kassetten med Tecartus.

Administrering

- Et leukodepleterende filter skal ikke brukes.
- Tocilizumab og akuttutstyr må være tilgjengelig før infusjon og i overvåkingsperioden. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over

legemiddelmangler, må egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab være tilgjengelig før infusjon.

- Kun for autolog bruk. Kontroller at pasientens identitet stemmer med pasientopplysningen på posen med Tecartus.
- Når slangen er klargjort, infunder hele innholdet i posen med Tecartus innen 30 minutter enten ved gravitasjon eller en peristaltisk pumpe.

For detaljerte instruksjoner om klargjøring, administrering, utilsiktet eksponering og destruksjon av Tecartus, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner for lymfodepleterende kjemoterapi må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene til cellebaserte, avanserte legemidler må gjelde. For å sikre sporbarheten må legemidlets navn, batchnummeret og navnet til den behandlede pasienten oppbevares i en periode på 30 år.

Autolog bruk

Tecartus er utelukkende beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Før infusjon må pasientens identitet samsvare med pasientopplysningene på infusjonsposen og kassetten med Tecartus. Ikke infunder Tecartus dersom informasjonen på den pasientspesifikke kassetetiketten ikke stemmer overens med den tiltenkte pasientens identitet.

Generelt

Advarsler og forsiktighetsregler for lymfodepleterende kjemoterapi må vurderes.

Overvåking etter infusjon

Pasienten må overvåkes daglig i de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på potensiell CRS, nevrologiske hendelser og annen toksisitet. Lege skal vurdere sykehusinnleggelse i de første 10 dagene etter infusjon eller ved første tegn/symptom på CRS og/eller nevrologiske hendelser. Etter de første 10 dagene etter infusjon skal pasienten overvåkes etter legens skjønn.

Be pasienten om å holde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon og å søke umiddelbar legehjelp ved tegn eller symptomer på CRS eller nevrologiske bivirkninger. Overvåking av vitale tegn og organfunksjoner må vurderes i henhold til reaksjonens alvorlighetsgrad.

Grunner til å utsette behandlingen

På grunn av risikoene som er forbundet med Tecartus-behandling, må infusjonen utsettes hvis en pasient har én av følgende tilstander:

- Pågående alvorlige bivirkninger (særlig lungereaksjoner, hjertereaksjoner eller hypotensjon) inkludert fra tidligere kjemoterapi.
- Aktiv, ukontrollert infeksjon eller inflammatorisk sykdom.
- Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD).

I noen tilfeller kan behandlingen bli utsatt etter administrering av det lymfodepleterende kjemoterapiregimet. Hvis infusjonen utsettes i mer enn 2 uker etter at pasienten har fått lymfodepleterende kjemoterapi, må det lymfodepleterende kjemoterapiregimet administreres på nytt (se pkt. 4.2).

Serologisk testing

Screening for HBV, HCV og hiv må utføres før høsting av celler til produksjon av Tecartus (se pkt. 4.2).

Donasjon av blod, organer, vev og celler

Pasienter som behandles med Tecartus skal ikke donere blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Aktivt CNS-lymfom (lymfom i sentralnervesystemet)

Det er ingen erfaring med bruk av dette legemidlet hos pasienter med aktivt CNS-lymfom definert som hjernemetastaser bekreftet med bildediagnostikk. Ved ALL ble asymptomatiske pasienter med maks. CNS-2-sykdom (definert som < 5 /mikrol hvite blodceller i cerebrospinalvæske med tilstedeværelse av lymfoblaster), uten klinisk bekreftede nevrologiske endringer, behandlet med Tecartus, men data er begrenset i denne populasjonen. Derfor har ikke nytte/risiko ved bruk av Tecartus blitt fastslått for disse populasjonene.

Samtidig sykdom

Pasienter med tidligere eller aktiv CNS-sykdom eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon ble utelukket fra studiene. Disse pasientene er sannsynligvis mer utsatt for konsekvensene av bivirkningene beskrevet nedenfor og krever spesiell oppmerksomhet.

Cytokinfrigjøringsyndrom

Nesten alle pasientene opplevde en viss grad av CRS. Alvorlig CRS, som kan være dødelig, ble observert med Tecartus, og oppsto etter median 3 dager (område: 1 til 13 dager). Pasientene må overvåkes nøye for tegn eller symptomer på slike hendelser, slik som høy feber, hypotensjon, hypoksi, frysninger, takykardi og hodepine (se pkt. 4.8). CRS skal håndteres etter legens skjønn, ut ifra pasientens kliniske tilstand og i henhold til behandlingsalgoritmene for CRS oppgitt i tabell 1.

Diagnostisering av CRS krever at alternative årsaker til systemisk inflammatorisk respons, inkludert infeksjon, utelukkes.

Behandling av cytokinfrigjøringsyndrom assosiert med Tecartus

Minst 1 dose av tocilizumab, en hemmer av interleukin 6 (IL-6)-reseptor, per pasient må være tilgjengelig for administrasjon før Tecartus-infusjon. Det kvalifiserte behandlingsstedet må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må behandlingssenteret ha tilgang til egnede alternative tiltak i stedet for tocilizumab for å behandle CRS.

Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre noen av CRS-symptomene som forekommer hos pasienter som får Tecartus. Disse inkluderer bruk av tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider, som oppsummert i tabell 1. Pasienter som opplever CRS av grad 2 eller høyere (f.eks. hypotensjon, som ikke responderer på væsketilførsel, eller hypoksi som krever oksygentilførsel) må overvåkes med kontinuerlig hjerteovervåkning og pulsoksymetri. Hos pasienter som opplever alvorlig CRS, vurderes utføring av ekkokardiogram for å vurdere hjertefunksjonen. Ved alvorlig eller livstruende CRS, vurderes symptomatisk intensivbehandling.

CRS har vært forbundet med terminal organfunksjon (f.eks. i lever, nyre, hjerte og lunge). I tillegg kan forverring av underliggende organsykdom oppstå i forbindelse med CRS. Pasienter med medisinsk signifikant hjertedysfunksjon må behandles i henhold til standard intensivbehandling, og tiltak som ekkokardiografi skal vurderes. I noen tilfeller kan makrofagaktiveringssyndrom (MAS) og hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) forekomme ved CRS.

Evaluering med tanke på hemofagocytisk lymfohistiocytose/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS) skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS.

Tecartus fortsetter å ekspandere og vedvarer etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider. Tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister anbefales ikke til behandling av Tecartus-assosiert CRS.

Tabell 1 Gradering av CRS og behandlingsveiledning

CRS-grad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomene krever symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, fatigue, hodepine, myalgi, uvelhet).	Dersom ingen bedring ses etter 24 timer, administreres 8 mg/kg tocilizumab intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).	N/A
Grad 2 Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon. Oksygenbehov lavere enn 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som responderer på væsketilførsel eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet(b).	Administrer tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov dersom pasienten ikke responderer på intravenøs væsketilførsel eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser hvis det ikke er noen klinisk bedring av tegn og symptomer på CRS. Ved manglende respons på den andre eller senere doser av tocilizumab, vurder andre tiltak for behandling av CRS. Hvis det ses bedring, seponeres tocilizumab.	Behandles som grad 3 dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab. Ved bedring, trapp ned på kortikosteroider og følg behandling som for grad 1.
Grad 3 Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon. Oksygenbehov større enn eller lik 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som krever høy dose eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt.	Som grad 2	Administrer metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to ganger daglig eller tilsvarende deksametason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time) til grad 1, trapp deretter ned på kortikosteroidene. Ved bedring behandles det som grad 2. Behandles som grad 4, hvis det ikke er noen bedring.
Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for respirator eller kontinuerlig venovenøs hemodialyse eller grad 4 organtoksisitet (ekskludert transaminitt).	Som grad 2	Administrer metylprednisolon 1000 mg intravenøst daglig i 3 dager. Ved bedring, trapp ned på kortikosteroidene og følg behandling som grad 3. Vurder andre immunsuppressiva dersom ingen bedring.

N/A = ikke tilgjengelig/ikke relevant

(a) Lee et al 2014.

(b) Se tabell 2 for behandling av nevrologiske bivirkninger.

(c) Se preparatomtalen for tocilizumab for nærmere detaljer.

Nevrologiske bivirkninger

Alvorlige nevrologiske bivirkninger, også kjent som immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), har vært observert hos pasienter behandlet med Tecartus, noe som kan være livstruende eller dødelig. Median latenstid var 7 dager (område: 1 til 262 dager) etter infusjon med Tecartus (se pkt. 4.8).

Pasienter som opplever nevrologisk toksisitet/ICANS av grad 2 eller høyere må overvåkes med kontinuerlig hjersteovervåkning og pulsoksymetri. Gi symptomatisk intensivbehandling ved alvorlig eller livstruende nevrologisk toksisitet/ICANS. Ikke-sederende antiepileptika bør overveies som klinisk indisert ved bivirkninger av grad 2 eller høyere. Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre de nevrologiske bivirkningene hos pasienter som får Tecartus. Disse inkluderer bruk av tocilizumab (ved samtidig CRS) og/eller kortikosteroider ved moderate, alvorlige eller livstruende nevrologiske bivirkninger, som oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Gradering av nevrologiske bivirkninger/ICANS og behandlingsveiledning

Vurdering av grad	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 2	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Dersom det ikke ses bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab, administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time til tilstanden er grad 1 eller mindre, trapp deretter ned på kortikosteroider. Ved bedring, seponeres tocilizumab. Behandles som grad 3 hvis det ikke er noen bedring.	Administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time til tilstanden er grad 1 eller mindre. Ved bedring, trapp ned på kortikosteroidene.
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	
Grad 3	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Administrer i tillegg deksametason 10 mg intravenøst sammen med første dose av tocilizumab og gjenta hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, og trapp ned på kortikosteroidene. Ved bedring, seponer tocilizumab og behandle som ved grad 2. Behandles som grad 4, hvis det ikke er noen bedring.	Administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, og trapp ned på kortikosteroidene. Behandles som grad 4 hvis det fremdeles ikke er noen bedring.
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	
Grad 4	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Administrer 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig sammen med første dose av tocilizumab, og fortsett med 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig i ytterligere 2 dager. Ved bedring behandles det som grad 3. Vurder andre immunsuppressiva dersom ingen bedring.	Administrer metylprednisolon 1000 mg intravenøst daglig i 3 dager. Ved bedring behandle som ved grad 3. Vurder andre immunsuppressiva dersom ingen bedring.
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	

Infeksjoner og febril nøytropeni

Alvorlige infeksjoner, som kan være livstruende, har blitt observert som svært vanlige med Tecartus (se pkt. 4.8).

Pasientene må overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før, under og etter infusjonen og behandles hensiktsmessig. Profylaktiske antibiotiske legemidler må administreres i henhold til institusjonens standard retningslinjer.

Febril nøytropeni har blitt observert hos pasienter etter Tecartus-infusjon (se pkt. 4.8), og kan oppstå sammen med CRS. Ved eventuell febril nøytropeni, evaluer med tanke på infeksjon og administrer bredspektret antibiotika, væske og annen symptomatisk behandling som indisert medisinsk.

Hos immunsupprimerte pasienter har det blitt rapportert om livstruende og fatale opportunistiske infeksjoner inkludert utbredt soppinfeksjon og viral reaktivering (f.eks. HHV-6 og progressiv multifokal leukoencefalopati). Muligheten for disse infeksjonene bør vurderes hos pasienter med nevrologiske hendelser, og hensiktsmessige diagnostiske evalueringer må foretas.

Viral reaktivering

Viral reaktivering, f.eks. reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), kan forekomme hos pasienter behandlet med legemidler rettet mot B-celler, og kan medføre fulminant hepatitt, leversvikt og død.

Langvarig cytopeni

Pasienter kan ha cytopeni i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon av Tecartus, og må behandles i henhold til standard retningslinjer. Langvarig cytopeni av grad 3 eller høyere var svært vanlig etter infusjon med Tecartus, og inkluderte trombocytopeni, nøytropeni og anemi (se pkt. 4.8). Pasientens blodbilde må overvåkes etter infusjon med Tecartus.

Hypogammaglobulinemi

B-celleaplasi som fører til hypogammaglobulinemi kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med Tecartus. Hypogammaglobulinemi har svært ofte blitt observert hos pasienter som behandles med Tecartus (se pkt. 4.8). Hypogammaglobulinemi predisponerer pasienter for infeksjoner. Immunoglobulinnivåene skal overvåkes etter behandling med Tecartus og håndteres ved hjelp av forholdsregler for infeksjon, antibiotikaproylaksis og immunoglobulinerstatning ved residiverende infeksjoner, noe som må skje i henhold til standard retningslinjer.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, kan forekomme på grunn av DMSO eller rester av gentamicin i Tecartus.

Sekundære maligniteter

Pasienter som behandles med Tecartus kan utvikle sekundære maligniteter. Pasientene må overvåkes resten av livet for sekundære maligniteter. I tilfelle en sekundær malignitet oppstår, ta kontakt med produsenten for å få instruksjoner om pasientprøver som skal innhentes for testing.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorlig, har av og til blitt observert. For å minimere risikoen for TLS, skal pasienter med forhøyet urinsyre eller høy tumorbelastning få allopurinol, eller en alternativ profylaksis, før Tecartus-infusjon. Tegn og symptomer på TLS må overvåkes og hendelser håndteres i henhold til standard retningslinjer.

Tidligere stamcelletransplantasjon (GvHD)

Det anbefales ikke at pasienter som har gjennomgått en allogen stamcelletransplantasjon og lider av aktiv akutt eller kronisk GvHD, får behandling på grunn av risikoen for at Tecartus forverrer GvHD.

Tidligere behandling med anti-CD19-behandling

Tecartus anbefales ikke hvis pasienten har hatt tilbakefall med CD19-negativ sykdom etter tidligere anti-CD19-behandling.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 300 mg natrium per infusjon. Dette tilsvarer 15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Langsiktig oppfølging

Pasienter forventes å registrere seg i et register og vil bli fulgt opp i registeret for å bedre forstå den langsiktige sikkerheten og effekten av Tecartus.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider kan påvirke aktiviteten til Tecartus. Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales derfor ikke før infusjon (se pkt. 4.2).

Administrering av kortikosteroider i henhold til retningslinjer for håndtering av toksisitet påvirker ikke utbredelsen og bestandigheten til CAR T-cellene.

Levende vaksiner

Sikkerhet ved immunisering med levende virusvaksiner under eller etter behandling med Tecartus har ikke blitt undersøkt. Som forsiktighetstiltak anbefales ikke vaksiner med levende virusvaksiner i minst 6 uker før oppstart med lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Tecartus og frem til restituering av immunsystemet etter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatus hos fertile kvinner må undersøkes før oppstart av behandling med Tecartus.

Se preparatomtalen for den lymfodepleterende kjemoterapien angående informasjon om behovet for sikker prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi anbefalinger med hensyn til hvor lenge prevensjon må brukes etter behandling med Tecartus.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av Tecartus hos gravide kvinner. Ingen reproduksjons- eller utviklingstoksisitetsstudier hos dyr er blitt utført med Tecartus, for å vurdere om det kan forårsake fosterskader ved bruk hos gravide kvinner (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om Tecartus kan overføres til fosteret. Basert på virkningsmekanismen kan de transduerte cellene, dersom de passerer placenten, forårsake fostertoksitet inkludert B-cellelymfocytopeni. Tecartus er derfor ikke anbefalt hos kvinner som er gravide eller hos kvinner

som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner må informeres om de potensielle risikoene for fosteret. Graviditet etter Tecartus behandling må diskuteres med behandlede lege.

Måling av immunoglobulinnivåer og B-celler hos nyfødte spedbarn av mødre behandlet med Tecartus må vurderes.

Amming

Det er ukjent om Tecartus blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overført til spedbarn som ammes. Kvinner som ammer må informeres om den mulige risikoen for spedbarn som ammes.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige kliniske data om effekten av Tecartus på fertilitet. Effekter på fertilitet hos hanner og hunner er ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tecartus har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for nevrologiske hendelser, inkludert endret mental status eller krampeanfoll, skal pasienter ikke kjøre bil eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i minst 8 uker etter infusjon eller til nevrologiske bivirkninger er opphørt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Mantellcellelymfom

Sikkerhetsdataene beskrevet i dette avsnittet gjenspeiler eksponering for Tecartus i ZUMA-2, en fase 2-studie hvor i alt 82 pasienter med residivert/refraktær MCL fikk en enkeltdose av levende CAR-positive T-celler (2×10^6 eller $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg) basert på en anbefalt dose som var vektbasert.

De mest signifikante og hyppigste bivirkningene var CRS (91 %), infeksjoner (55 %) og encefalopati (51 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 56 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderte encefalopati (26 %), infeksjoner (28 %) og cytokinfrigjøringsyndrom (15 %).

Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble rapportert hos 67 % av pasientene. De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte infeksjoner (34 %) og encefalopati (24 %). De vanligste hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte nøyтроpeni (99 %), leukopeni (98 %), lymfopeni (96 %), trombocytopeni (65 %) og anemi (56 %).

Akutt lymfoblastisk leukemi

Sikkerhetsdataene som er beskrevet i dette avsnittet, avspeiler eksponering for Tecartus i ZUMA-3, en fase 1/2-studie der totalt 100 pasienter med residivert/refraktær B-prekursør ALL fikk en enkeltdose med CAR-positive levedyktige T-celler ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 , eller 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg) basert på en anbefalt dose som var vektbasert.

De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkningene var CRS (91 %), encefalopati (57 %) og infeksjoner (41 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 70 % av pasientene. De vanligste bivirkningene inkluderte CRS (25 %), infeksjoner (22 %) og encefalopati (21 %).

Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble rapportert hos 76 % av pasientene. De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte infeksjoner (27 %), CRS (25 %) og encefalopati (22 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som beskrives i denne delen ble identifisert hos totalt 182 pasienter som ble eksponert for Tecartus i to multisenter pivotale kliniske studier, ZUMA-2 (n = 82) og ZUMA-3 (n = 100). Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Bivirkninger identifisert med Tecartus

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
	Svært vanlige	Uspesifiserte patogeninfeksjoner Bakterieinfeksjoner Soppinfeksjoner Virusinfeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Svært vanlige	Leukopeni ^a Nøytropeni ^a Lymfopeni ^a Trombocytopeni ^a Anemi ^a Febril nøytropeni
	Vanlige	Koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Svært vanlige	Cytokinfrigjøringsyndrom ^b Hypogammaglobulinemi
	Vanlige	Overfølsomhet Hemofagocytisk lymfocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
	Svært vanlige	Hypofosfatemi ^a Redusert appetitt Hypomagnesemi Hyperglykemi ^a
	Vanlige	Hypoalbuminemi ^a Dehydrering
Psykiatriske lidelser		
	Svært vanlige	Delirium Angst Insomni
Nevrologiske sykdommer		
	Svært vanlige	Encefalopati Tremor Hodepine Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom (ICANS ^{b, c}), Afasi Svimmelhet Nevropati
	Vanlige	Krampeanfoll Ataksi Økt intrakranielt trykk

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Hjertesykdommer		
	Svært vanlige	Takykardi Bradykardi
	Vanlige	Ikke-ventrikulær arytmi
Karsykdommer		
	Svært vanlige	Hypotensjon Hypertensjon Blødning
	Vanlige	Trombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	Svært vanlige	Hoste Dyspné Pleuravæske Hypoksi
	Vanlige	Respirasjonssvikt Lungeødem
Gastrointestinale sykdommer		
	Svært vanlige	Kvalme Diaré Forstoppelse Abdominal smerter Oppkast Orale smerter
	Vanlige	Munntørrehet Dysfagi
Hud og underhudssykdommer		
	Svært vanlige	Utslett Hudlidelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
	Svært vanlige	Muskel- og skjelettsmerter Motorisk dysfunksjon
Sykdommer i nyre og urinveier		
	Svært vanlige	Nyresvikt
	Vanlige	Nedsatt urinproduksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Svært vanlige	Ødem Fatigue Pyreksi Smerter Frysninger
	Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon
Øyelidelser		
	Vanlige	Nedsatt syn
Undersøkelser		
	Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase ^a Økt urinsyre i blodet ^a Økt aspartataminotransferase ^a Hypokalsemi ^a Hyponatremi ^a Økt direkte bilirubin ^a Hypokalemi ^a
	Vanlige	Økt bilirubin ^a
Kun cypopenier som resulterte i (i) ny eller forverret klinisk sekvele eller (ii) som krevde behandling eller (iii) justering i gjeldende behandling er inkludert i tabell 3.		
^a Frekvens basert på laboratorieparameter av grad 3 eller høyere.		
^b Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».		
^c Frekvensen av ICANS har blitt estimert fra hendelser rapportert etter markedsføring.		
ZUMA-2 data cut off: 24. juli 2021; ZUMA-3 data cut-off: 23. juli 2021		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger av ZUMA-2 og ZUMA-3 (n = 182)

Cytokinfrigjøringsyndrom

CRS oppsto hos 91 % av pasientene. Tjue prosent (20 %) av pasientene opplevde CRS av grad 3 eller høyere (alvorlig eller livstruende). Median tid til utbrudd var 3 dager (område: 1 til 13 dager) og median varighet var 9 dager (område: 1 til 63 dager). Nittisju prosent (97 %) av pasientene ble friske av CRS.

De vanligste tegn eller symptomer forbundet med CRS blant pasienter som fikk CRS, inkluderte pyreksi (94 %), hypotensjon (64 %), hypoksi (32 %), frysninger (31 %), takykardi (27 %), sinustakykardi (23 %), hodepine (22 %), fatigue (16 %) og kvalme (13 %). Alvorlige bivirkninger som kan knyttes til CRS inkluderte hypotensjon (22 %), pyreksi (15 %), hypoksi (9 %) og takykardi (3 %), dyspné (2 %) og sinustakykardi (2 %). Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Nevrologiske hendelser og bivirkninger

Nevrologiske bivirkninger oppsto hos 69 % av pasientene. Trettito prosent (32 %) av pasientene opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlig eller livstruende). Median tid til utbrudd var 7 dager (område: 1 til 262 dager). Nevrologiske hendelser ble bedret for 113 av 125 pasienter (90,4 %) med en median varighet på 12 dager (område: 1 til 708 dager). Tre pasienter hadde pågående nevrologiske hendelser ved dødstidspunktet, inkludert én pasient med rapportert alvorlig encefalopati og en annen pasient med rapportert alvorlig forvirringstilstand. De andre uløste nevrologiske hendelsene var av grad 2. Nittitre prosent (93 %) av alle behandlede pasienter fikk første CRS eller nevrologiske reaksjon i løpet av de første 7 dagene etter Tecartus-infusjonen.

De vanligste nevrologiske bivirkningene, inkludert ICANS, var tremor (32 %), forvirringstilstand (27 %), encefalopati (27 %), afasi (21 %) og agitasjon (11 %). Alvorlige bivirkninger, inkludert encefalopati (15 %), afasi (6 %), forvirringstilstand (5 %) og alvorlige tilfeller av cerebralt ødem, som kan ha dødelig utgang, har forekommet hos pasienter behandlet med Tecartus. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Febril nøyтроpeni og infeksjoner

Febril nøyтроpeni ble observert hos 12 % av pasientene etter Tecartus-infusjon. I ZUMA-2 og ZUMA-3 oppsto infeksjoner hos 87 av de 182 pasientene behandlet med Tecartus. Grad 3 eller høyere (alvorlige, livstruende eller dødelige) infeksjoner oppsto hos 30 % av pasientene. Dette inkluderte infeksjoner forårsaket av uspesifiserte patogener, bakterieinfeksjoner og soppinfeksjoner og virusinfeksjoner hos henholdsvis 23 %, 8 %, 2 % og 4 % av pasientene. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Langvarig cytopeni

Cytopenier er svært vanlige etter tidligere lymfodepleterende kjemoterapi og behandling med Tecartus.

Langvarig cytopeni (tilstede på eller etter dag 30 eller med utbrudd på eller etter dag 30) av grad 3 eller høyere forekom hos 48 % av pasientene, og inkluderte nøyтроpeni (34 %), trombocytopeni (27 %) og anemi (15 %). Se pkt. 4.4 for behandlingsveiledning.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi hos 12 % av pasientene. Hypogammaglobulinemi av grad 3 eller høyere forekom hos 1 % av pasientene. Se pkt. 4.4 for behandlingsveiledning.

Immunogenitet

Immunogeniteten til Tecartus er undersøkt ved bruk av ELISA (enzymimmunoassay) for påvisning av bindende antistoffer mot FMC63, det opprinnelige antistoffet til anti-CD19 CAR. Hittil har det ikke blitt observert anti-CD19 CAR T-celleantistoff-immunogenitet hos MCL-pasienter. Basert på en innledende screeninganalyse, testet 17 pasienter i ZUMA-2 på hvilket som helst tidspunkt positivt for antistoffer. En bekreftende ortogonal cellebasert analyse viste imidlertid at alle 17 pasientene i

ZUMA-2 testet negativt for antistoffer på alle tidspunkter de ble testet. Basert på en innledende screeninganalyse testet 16 pasienter i ZUMA-3 positivt for antistoffer på hvilket som helst tidspunkt. Blant pasienter med evaluerbare prøver for bekreftende testing, ble det bekreftet at to pasienter testet positivt for antistoffer etter behandling. En av de to pasientene hadde en bekreftet positiv test for antistoff ved måned 6. Den andre pasienten hadde en bekreftet positiv test for antistoff ved gjentatt behandling på dag 28 og måned 3. Det er ikke evidens for at kinetikken for innledende utbredelse, CAR T-cellefunksjon og bestandighet for Tecartus, eller sikkerhet eller effektivitet av Tecartus, ble endret hos disse pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data angående tegn på overdosering med Tecartus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X L06.

Virkningsmekanisme

Tecartus er en CD19-innrettet immunterapi med genmodifiserte autologe T-celler som bindes til kreftceller som uttrykker CD19 og normale B-celler. Etter at anti-CD19 CAR T-celler er bundet til målceller som uttrykker CD19, aktiverer det kostimulerende domenet på CD28 og CD3-zeta signaldomenet nedstrøms signalkaskader som fører til T-celleaktivering, proliferasjon, ervervelse av effektorfunksjoner og sekresjon av inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. Denne hendelsessekvensen fører til drap av målceller som uttrykker CD19.

Farmakodynamiske effekter

I både ZUMA-2 og ZUMA-3, etter infusjon av Tecartus, ble farmakodynamiske responser evaluert i et intervall på 4 uker ved måling av forbigående økning av cytokiner, kjemokiner og andre molekyler i blodet. Nivåer av cytokiner og kjemokiner slik som IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ) og IL-2 reseptor alfa ble analysert. Maksimal økning ble generelt observert i løpet av de første 8 dager etter infusjon, og nivåene gikk vanligvis tilbake til baseline innen 28 dager.

På grunn av den målrettede effekten til Tecartus utenfor tumor, kan det oppstå en periode med B-celleaplasi etter behandling.

Translasjonsanalyser utført for å identifisere sammenhenger mellom cytokinnivåer og forekomsten av CRS eller nevrologiske hendelser, viste at høyere nivåer (maksimalt nivå og AUC etter 1 måned) av flere serumanalytter, inkludert IL-6, IL-10 og TNF- α , var forbundet med nevrologiske bivirkninger av grad 3 eller høyere eller CRS av grad 3 eller høyere.

Klinisk effekt og sikkerhet

Residivert eller refraktær MCL: ZUMA-2

Effekt og sikkerhet av Tecartus hos voksne pasienter med residivert eller refraktær MCL som tidligere hadde fått kjemoterapi med antracyclin eller bendamustin, et anti-CD20-antistoff og en Bruton's tyrosinkinasehemmer (BTKi) (ibrutinib eller akalabrutinib), ble undersøkt i en fase 2, enkeltarmet,

åpen multisenterstudie. Kvalifiserte pasienter hadde også sykdomsprogresjon etter siste regime eller refraktær sykdom etter forrige behandling. Pasienter med aktive eller alvorlige infeksjoner, tidligere allogene hematopoietiske stamcelletransplantasjon (HSCT), påviselige maligne celler i ryggmargsvæskene eller hjernemetastaser og historikk med lymfom i CNS eller CNS-lidelser var ikke kvalifiserte. I ZUMA-2 ble i alt 74 pasienter inkludert (*dvs.* leukaferesebehandlet), og 68 av disse pasientene ble behandlet med Tecartus. Tre pasienter fikk ikke Tecartus på grunn av produksjonsfeil. To andre pasienter ble ikke behandlet på grunn av progressiv sykdom (død) etter leukaferese. Én pasient ble ikke behandlet med Tecartus etter å ha fått lymfodepleterende kjemoterapi på grunn av pågående aktivt arterieflimmer. Det fullstendige analysesettet (FAS) ble definert som alle pasientene som gjennomgikk leukaferese. Et sammendrag av pasientenes baseline-karakteristika gis i tabell 4.

Tabell 4 Sammendrag av baseline-karakteristika for ZUMA-2

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (FAS) (N=74)
<i>Alder (år)</i>	
Median (min, maks)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Menn	84 %
Median antall for tidligere behandlinger (min, maks)	3 (1; 5)
<i>Residivert/refraktær undergruppe</i>	
Tilbakefall etter auto-SCT	42 %
Refraktær mot siste MCL-behandling	39 %
Tilbakefall etter siste MCL-behandling	19 %
Pasienter med sykdomsstadium IV	86 %
Pasienter med benmargsinvolvering	51 %
<i>Morfologisk karakteristikk</i>	
Klassisk MCL	54 %
Blastoid MCL	26 %
Annet	1 %
Ikke kjent	19 %
<i>Fikk overgangsbehandling</i>	
Ja	38 %
Nei	62 %
<i>Ki-67 IHC av sentrallaboratorium</i>	
N	49
Median	65 %
Auto-SCT, autolog stamcelletransplantasjon; IHC, immunhistokjemi; Maks, maksimum; MCL, mantelcellelymfom; Min, minimum.	

Tecartus ble administrert til pasienter som en enkelt intravenøs infusjon med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg (maksimal tillatt dose: 2×10^8 celler) etter et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m² intravenøst og fludarabin 30 mg/m² intravenøst, begge administrert på dag 5, 4 og 3 før behandling. Behandling i overgangen («bridging») mellom leukaferese og lymfodepleterende kjemoterapi var tillatt for å lette sykdomsbyrden.

For pasienter behandlet med Tecartus var median tid fra leukaferese til produktfrigjøring 13 dager (område: 9 til 20 dager), og median tid fra leukaferese til Tecartus-infusjon var 27 dager (område: 19 til 74 dager, med unntak av ett tilfelle på 134 dager). Median dose var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alle pasientene fikk Tecartus-infusjon på dag 0 og var sykehusinnlagt minimum til dag 7.

Det primære endepunktet var objektiv responsrate (ORR) som fastsatt av Lugano 2014-kriterier av en uavhengig granskingskomité. Sekundære endepunkter inkluderte responsvarighet (DOR), total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og alvorlighetsgraden av bivirkninger.

For den primære analysen besto analysesettet definert *a priori*, av de første 60 pasientene behandlet med Tecartus som ble evaluert for respons 6 måneder etter sykdomsvurderingen i uke 4 etter Tecartus-infusjonen. I dette analysesettet på 60 pasienter, var ORR 93 % med en CR-rate på 67 %. ORR var signifikant høyere enn den forhåndsspesifiserte historiske kontrollraten på 25 % ved et 1-sidet signifikansnivå på 0,025 ($p < 0,0001$).

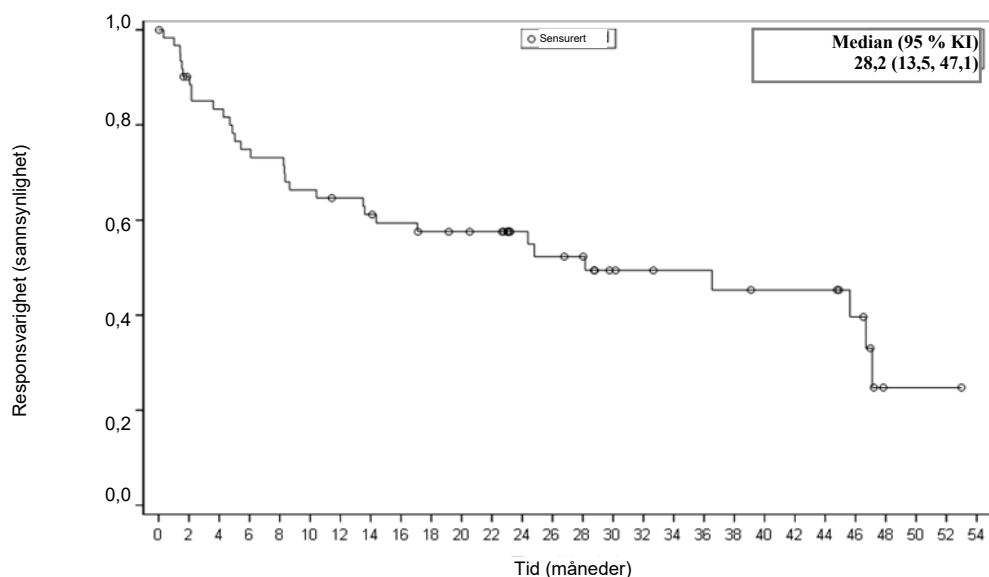
De oppdaterte 24-måneders oppfølgingsanalysene av effekt ble utført med det modifiserte intent to treat (mITT)-analysesettet, som besto av 68 pasienter behandlet med Tecartus. I den 24-måneders oppfølgingsanalysen, var ORR- og CR-rater hos de 68 pasientene i mITT-analysesettet henholdsvis 91 % og 68 %.

Resultatene i FAS fra både den primære analysen og den 24-måneders oppfølgingsanalysen vises i tabell 5.

Tabell 5 Sammenheng av effektresultater for ZUMA-2

Kategori	Alle leukaferebehandlede ^a (FAS) (N = 74)	
	Primær analyse	24-måneders oppfølging
Objektiv responsrate (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]
Responsvarighet (DOR)^b		
Median i måneder [95 % KI]	NR [10,4, NE]	28,2 (13,5, 47,1)
Område ^c i måneder	0,0+, 35,0+	0,0+, 53,0+
Løpende responser, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Progresjonsfri overlevelse		
Median, måneder [95 % KI]	16,2 [9,9, NE]	24,0 (10,1, 48,2)
Total overlevelse		
Median, måneder [95 % KI]	NR [24,6, NE]	47,4 (24,6, NE)
6 måneder OS (%) [95 % KI]	83,6 (72,9; 90,3)	83,6 [72,9; 90,3]
12 måneder OS (%) [95 % KI]	76,6 (65,1; 84,8)	76,7 [65,3; 84,8]
24 måneder OS (%) [95 % KI]	66,5 (52,8, 77,1)	63,0 [50,9, 70,3]
30 måneder OS (%) [95 % KI]	Ikke relevant	56,2 (44,1, 66,7)
36 måneder OS (%) [95 % KI]	Ikke relevant	53,9 (41,5, 64,8)
54 måneder OS (%) [95 % KI]	Ikke relevant	38,7 (24,8, 52,4)
Median oppfølging i måneder (min, maks)	16,8 (7,2, 37,6)	36,6 (27,3, 57,0)
KI, konfidensintervall; CR, fullstendig remisjon; FAS, fullstendig analysesett; NE, ikke estimerbart; NR, ikke nådd; OS, total overlevelse; PR, delvis remisjon.		
a Av de 74 pasientene som ble inkludert (<i>dvs.</i> leukaferebehandlede), fikk 69 pasienter lymfodepleterende kjemoterapi og 68 pasienter fikk Tecartus.		
b Blant alle respondenter. DOR blir målt fra datoen for første objektive respons til datoen for progresjon eller død.		
c Et + tegn indikerer en sensurert verdi.		
d På datoen for stans av datainnhenting. Prosentdeler blir beregnet ved hjelp av samlet antall pasienter i analysesettet som nevneren.		

Figur 1 Kaplan Meier DOR i FAS



Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tecartus i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av MCL (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Residivert eller refraktær B-prekursor ALL: ZUMA-3

En åpen multisenter fase 2-studie evaluerte effekten og sikkerheten til Tecartus hos voksne pasienter med residivert eller refraktær B-prekursor ALL. Residivert eller refraktær var definert som ett av følgende: primær refraktær; første tilbakefall etter en remisjon som varte ≤ 12 måneder; residivert eller refraktær etter andrelinje eller høyere behandling; residivert eller refraktær etter allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) (forutsatt at transplantasjonen ble gjennomført ≥ 100 dager før registrering og at ingen immundempende legemidler ble tatt ≤ 4 uker før registrering). Studien ekskluderte pasienter med aktive eller alvorlige infeksjoner, aktiv transplantat-mot-vert-sykdom, og enhver sykehistorie med CNS-lidelser. Pasienter med CNS-2-sykdom uten klinisk evidente nevrologiske endringer var kvalifisert. I ZUMA-3 fase 2, ble totalt 71 pasienter registrert (dvs. leukaferesebehandlet) og 55 pasienter ble behandlet med Tecartus. Seks pasienter mottok ikke Tecartus på grunn av produksjonsfeil. Åtte andre pasienter ble ikke behandlet, primært på grunn av bivirkninger etter leukaferese. To pasienter som gjennomgikk leukaferese og som fikk lymfodepleterende kjemoterapi, ble ikke behandlet med Tecartus; én pasient opplevde bakteremi og nøytropen feber og den andre pasienten oppfylte ikke kriteriene for kvalifisering etter lymfodepleterende kjemoterapi. FAS inkluderte alle pasienter som gjennomgikk leukaferese og det modifiserte ITT(mITT)-analysesettet inkluderer alle pasienter som erleukaferesebehandlet og behandlet med Tecartus i fase 2. Et sammendrag av pasientens baselineegenskaper er oppgitt i Tabell 6.

Tabell 6 Sammenheng av baselineegenskaper for ZUMA-3 fase 2

Kategori	Alle som er leukafere-se-behandlet (FAS) (N = 71)	Alle som er behandlet (mITT) (N = 55)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min, maks.)	44 (19 til 84)	40 (19 til 84)
Menn	58 %	60 %
Av europeisk opprinnelse	72 %	67 %
Primær refraktær sykdom	30 %	33 %
Residivert /refraktær sykdom etter ≥ 2 linjer med behandling	76 %	78 %
Første tilbakefall hvis første remisjon ≤ 12 måneder	28 %	29 %
<i>Antall linjer med tidligere behandling</i>		
Median (min, maks.)	2 (1 til 8)	2 (1 til 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Tidligere behandlinger</i>		
Allo-SCT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Philadelphia-kromosom (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SCT, allogen stamcelletransplantasjon; Maks., maksimum; Min, minimum		

Etter lymfodepleterende kjemoterapi ble Tecartus administrert til pasienter som én enkel intravenøs infusjon med en måldose på 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg (maks. tillatt dose: 1×10^8 celler). Det lymfodepleterende regimet besto av syklofosamid 900 mg/m² intravenøst over 60 min. den 2. dagen før infusjon med Tecartus og fludarabin 25 mg/m² intravenøst over 30 min. den 4., 3. og 2. dagen før infusjonen med Tecartus. Av de 55 pasientene som mottok Tecartus, fikk 51 pasienter “bridging”-behandling mellom leukafere-se og lymfodepleterende kjemoterapi for å kontrollere sykdomsbyrden.

Median tid fra leukafere-se til levering av produktet var 16 dager (område: 11 til 42 dager) og median tid fra leukafere-se til infusjon med Tecartus var 29 dager (område: 20 til 60 dager). Mediandosen var $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alle pasienter fikk infusjon med Tecartus på dag 0 og ble lagt inn på sykehus til dag 7, minimum.

Det primære endepunktet var generell komplett remisjonsrate (OCR) (fullstendig remisjon [CR] + fullstendig remisjon med ufullstendig hematologisk bedring [CRi]) hos pasienter behandlet med Tecartus som bestemt ved en uavhengig gjennomgang. Hos de 55 pasientene behandlet med Tecartus (mITT), var OCR 70,9 % med CR-rate på 56,4 % (Tabell 7), som var signifikant større enn den forhåndsspesifiserte kontrollraten på 40 %. Blant de 39 pasientene som oppnådde CR eller CRi, var median tid til respons 1,1 måned (område: 0,85 til 2,99 måneder).

Alle behandlede pasienter hadde potensiell oppfølging i ≥ 18 måneder med median oppfølgingstid på 20,5 måneder (95 % KI: 0,3; 32,6 måneder) og median oppfølgingstid for OS på 24,0 måneder (95 % KI: 23,3; 24,6).

Tabell 7 Sammenheng av effektivitetsresultater for ZUMA3 Fase 2

	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]

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Minimal residual sykdom (MRD) negativ rate blant pasienter med OCR (pasienter med CR eller CRi, n (%))	N = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Varighet av remisjon, median i måneder [95 % KI] ^b Median område i måneder	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)

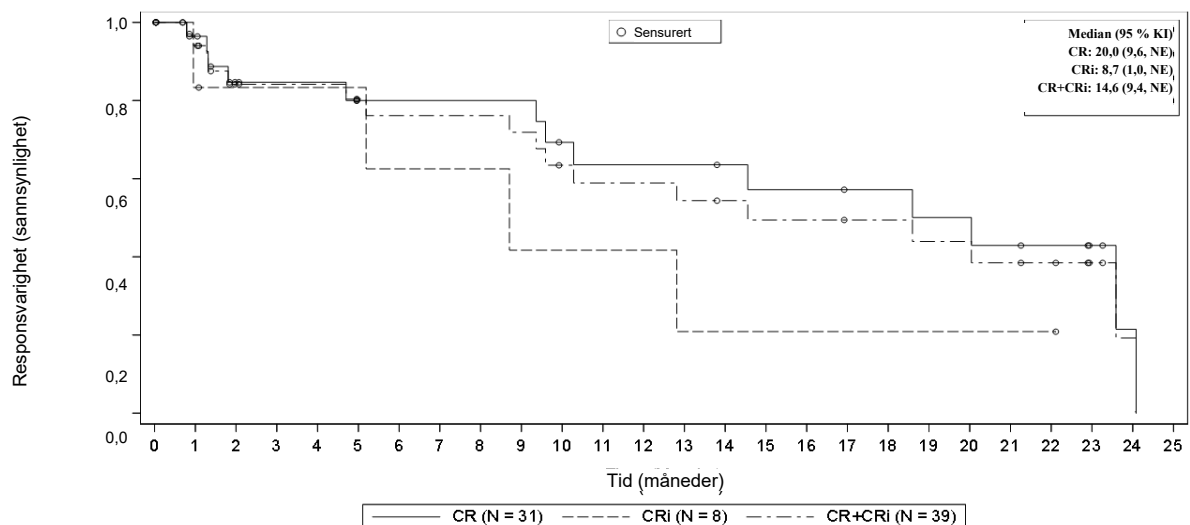
KI, konfidensintervall; CR, fullstendig remisjon; NE, kan ikke estimeres

a. Av de 71 pasientene som var registrert (og leukaferebehandlet), fikk 57 pasient kondisjonierende kjemoterapi og 55 pasienter fikk Tecartus.

b. Studiepersoner ble sensurert ved deres sist evaluerbare sykdomsevaluering før initiering av en ny kreftbehandling (ekskludert gjenopptakelse av en tyrosinkinasehemmer) eller allo-SCT for å ekskludere ethvert bidrag som den nye behandlingen kan ha på DOR, som kunne forstyrre tolkningen av bidraget fra KTE-X19. Resultatene fra analysene som ikke sensurerte for påfølgende allo-SCT eller initiering av ny kreftbehandling var i samsvar med analysene som ikke sensurerte hendelsene.

c. Remisjonens varighet var definert kun for studiepersoner som oppnådde en OCR, derfor var resultatene av analysen i FAS og mITT identiske.

Figur 2 Kaplan Meier DOR i mITT-analysesettet^a



- a. DOR var definert kun for studiepersoner som oppnådde en OCR, derfor var resultatene fra analysen i FAS og mITT identiske.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å sende resultatene av studier med Tecartus i ett eller flere undersøkt av den pediatriske B-celle ALL-populasjonen og opphevet forpliktelsen til å sende resultatene av studier med Tecartus for behandlingen av ALL i den pediatriske populasjonen som veier mindre enn 6 kg. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Betinget godkjenning

Dette legemiddel har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Dette betyr at videre informasjon om dette legemidlet forventes for både MCL- og ALL-pasientpopulasjonen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cellekinetikk

Mantelcellelymfom

Etter infusjon av 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg med Tecartus i ZUMA-2, viste anti-CD19 CAR T-celler en innledende rask utbredelse etterfulgt av en reduksjon til nær baseline-nivåer innen 3 måneder. Maksimale nivåer av anti-CD19 CAR T-celler inntraff i løpet av de første 7 til 15 dagene etter infusjon.

Blant pasienter med MCL ble antallet anti-CD19 CAR T-celler i blodet assosiert med objektiv respons (CR eller PR) (tabell 8).

Tabell 8 Sammenndrag av farmakokinetikk for breksukabtagenautoleucel i ZUMA-2

Antall anti-CD19 CAR T-celler	Responderende pasienter (CR eller PR) (N = 63)	Ikke-responderende pasienter (N = 5)	P-verdi
Maksimalt (celler/mikrol) Median [min, maks], n	97,52 [0,24, 2589,47], 62	0,39 [0,16, 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (celler/mikrol·dag) Median [min, maks], n	1386,28 [3,83 til $2,77 \times 10^4$], 62	5,51 [1,81, 293,86], 5	0,0013

P-verdi beregnes med Wilcoxon-testen

Mediane maksimale anti-CD19 CAR T-celleverdier var 74,08 celler/mikrol hos MCL-pasienter ≥ 65 år (n = 39) og 112,45 celler/mikrol hos MCL-pasienter < 65 år (n = 28). Mediane anti-CD19 CAR T-celle AUC-verdier var 876,48 celler/mikrol·dag hos MCL-pasienter ≥ 65 år og 1640,21 celler/mikrol·dag hos MCL-pasienter < 65 år.

Akutt lymfoblastisk leukemi

Etter infusjon av en måldose på 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg med Tecartus i ZUMA-3 (fase 2), viste anti-CD19 CAR T-celler en innledende hurtig ekspansjon, etterfulgt av en reduksjon til nesten baslinenivåer innen 3 måneder. Mediantid til toppnivåer av anti-CD19 CAR T-celler var innen de første 15 dagene etter infusjon med Tecartus.

Et sammenndrag av farmakokinetikken til Tecartus over tid, basert på sentral evaluering av generell respons, er gitt i Tabell 9.

Tabell 9 Sammenndrag av farmakokinetikken for breksukabtagenautoleucel i ZUMA-3 fase 2

Antall anti-CD19 CAR T-celle	Pasienter med generell komplett remisjon (CR/CRi) (N = 39)	Pasienter med ikke-fullstendig remisjon ^a (N = 16)	P-verdi
Topp (celler/mikrol) Median [min; maks.], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (celler/mikrol·dag) Median [min; maks.], n	424,03 [14,12 til 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a. Tre av 39 studiepersoner som oppnådde CR eller CRi og 2 av 16 studiepersoner som ikke hadde CR/CRi hadde ingen anti-CD19 CAR T-celledata ved noen av besøkene etter infusjonen.

b. Ikke-fullstendig remisjon inkluderer alle studiepersoner uten CR/CRi hvis respons er klassifisert ufullstendig remisjonsrespons med delvis hematologisk bedring, blastfri hypoplastisk eller aplastisk beinmarg (N = 4), delvis respons (N = 0), ingen respons (N = 9) eller kan ikke evalueres (N = 3).

c. .P-verdien beregnes med Wilcoxon-test

Median toppverdier for anti-CD19 CAR T-celler var 34,8 celler/mikrol hos ALL-pasienter ≥ 65 år (n = 8) og 17,4 celler/mikrol hos ALL-pasienter < 65 år (n=47). Median AUC-verdier for anti-CD19 CAR T-celler var 425,0 celler/mikrol·dag hos ALL-pasienter ≥ 65 år og 137,7 celler/mikrol·dag hos ALL-pasienter < 65 år.

Kjønn hadde ingen signifikant innvirkning på $AUC_{Dag\ 0-28}$ og C_{max} for Tecartus hos MCL- og ALL-pasienter.

Studier med Tecartus hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon ble ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tecartus består av genmodifiserte humane T-celler. Det finnes derfor ingen representative *in vitro*-undersøkelser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som nøyaktig kan forklare de toksikologiske egenskapene til det humane legemidlet. Derfor ble tradisjonelle toksikologistudier som brukes ved legemiddelutvikling ikke gjennomført.

Ingen studier av karsinogenitet eller gentoksisitet har blitt utført.

Ingen studier for å vurdere effekten av denne behandlingen på fertilitet, reproduksjon og utvikling er blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cryostor CS10 (inneholder DMSO)

Natriumklorid

Humant albumin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Tecartus er stabil i 1 år ved oppbevaring nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C).

Tecartus er stabil i opptil 3 timer etter tining ved romtemperatur (20 °C til 25 °C). Infusjonen av Tecartus må imidlertid startes innen 30 minutter etter ferdig tining, og total infusjonstid skal ikke overstige 30 minutter.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Tecartus må oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C) og være nedfrosset helt til pasienten er klar for behandling for å være sikker på at levedyktige, levende autologe celler administreres til pasienten. Opptint legemiddel skal ikke fryses på nytt.

For oppbevaringsbetingelser etter optining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Frysepose av etylenvinylacetat med forseglet tilførselsslange og to tilgjengelige spike-porter, inneholdende ca. 68 ml celledispersjon.

En frysepose er pakket enkeltvis i en forsendelseskassett i metall.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bestråling kan medføre inaktivering av legemidlet.

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet.

Tecartus må transporteres innenfor institusjonen i lukkede, bruddsikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Tecartus må ta hensiktsmessige forholdsregler (bruke hansker og øyebeskyttelse) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

Klargjøring før administrasjon

- Sjekk at pasientens identitet (ID) er i samsvar med pasientopplysningene på metallkassetten med Tecartus.
- Infusjonsposen med Tecartus må ikke tas ut av metallkassetten hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke er i samsvar med personopplysningene til den tilsiktede pasienten.
- Når pasient-ID-en er bekreftet, tas infusjonsposen ut av metallkassetten.
- Sjekk at pasientopplysningene på etiketten på metallkassetten er lik de som står på posens etikett.
- Inspiser infusjonsposen for skader før tining. Hvis posen er skadet, følg de lokale retningslinjene for håndtering av avfall fra materiale innhentet fra mennesker (og ta straks kontakt med Kite).

Tining

- Legg infusjonsposen inni en annen pose.
- Tin Tecartus ved ca. 37 °C enten i vannbad eller med tørrtinningsmetode til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland forsiktig posens innhold for å løse opp klumper av cellemateriale. Hvis det fortsatt er synlige celleklumper, fortsett å blande posens innhold forsiktig. Små klumper med cellemateriale skal løses opp med forsiktig manuell blanding. Tecartus må ikke vaskes, spinnes ned og/eller resuspenderes i nytt medium før infusjon. Tining skal ta ca. 3 til 5 minutter.
- Etter tining er Tecartus stabil i romtemperatur (20–25 °C) i opptil 3 timer. Infusjon med Tecartus må imidlertid startes innen 30 minutter etter fullført tining.

Administrering

- Kun til autolog engangsbruk.
- Tocilizumab og nødutstyr må være tilgjengelig før infusjon og under perioden med overvåking. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab være tilgjengelig før infusjon.
- Et leukodepleterende filter skal ikke brukes.
- Sentral venøs tilgang anbefales for administrering av Tecartus.
- Sjekk igjen at pasientens ID stemmer med pasientopplysningene på posen med Tecartus.
- Klargjør slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsløsning (0,154 mmol natrium per ml) før infusjon.
- Infunder hele innholdet i posen med Tecartus innen 30 minutter, enten med gravitasjon eller med en peristaltisk pumpe.
- Rist posen forsiktig under infusjonen for å unngå at celler klumpes sammen.
- Etter at hele posens innhold er infundert, skyll slangen ved samme infusjonshastighet med natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %) til injeksjon, oppløsning (0,154 mmol natrium per ml) for å sikre at hele behandlingen er infundert.

Forholdsregler som skal tas ved avhending av legemidlet

Ubrukt legemiddel og alt materiale som har vært i kontakt med Tecartus (fast og flytende avfall) må håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndteringen av avfall fra materiale innhentet fra mennesker.

Utsiktet eksponering

Ved utsiktet eksponering for Tecartus må lokale retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker, følges. Arbeidsflater og utstyr som kan ha vært i kontakt med Tecartus må renses med egnet desinfiseringsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1492/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 07 desember 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Nøkkelementer:

Tilgjengelighet av tocilizumab og senterkvalifikasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen må påse at sykehusene og deres tilknyttede sentre som utleverer Tecartus er kvalifisert i samsvar med godkjent kontrollert distribusjonsprogram ved å:

- sikre øyeblikkelig tilgang på stedet til én dose tocilizumab per pasient før infusjon av Tecartus. Behandlingssenteret må ha tilgang til en ekstra dose tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må det påses at egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab er tilgjengelig på stedet.
- sikre at helsepersonellet som er involvert i behandling av pasienten har fullført opplæringsprogrammet.
- som en del av senterkvalifikasjonsopplæringen, sikre at helsepersonell er gjort oppmerksom på nødvendigheten av å kontakte innehaveren av markedsføringstillatelsen for å få anbefalinger for innhenting av tumorprøver og testing etter at sekundære maligniteter har utviklet seg.

Opplæringsprogram – Før lansering av Tecartus i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der Tecartus markedsføres, skal alt helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere Tecartus få et veiledningsdokument for å:

- levere informasjon om den langsiktige oppfølgingsstudien av sikkerhet og effekt og betydningen av å bidra til en slik studie
- støtte identifisering av CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, inkludert ICANS
- støtte håndtering av CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, inkludert ICANS
- påse tilstrekkelig overvåking av CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger, inkludert ICANS
- støtte forsyning av all relevant informasjon til pasienter
- påse at bivirkninger meldes på riktig måte
- før behandling av en pasient, påse at minst én dose av tocilizumab til hver pasient er tilgjengelig på stedet. Det kvalifiserte behandlingssenteret må ha tilgang til ekstra doser av tocilizumab innen 8 timer. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må det bekreftes at egnede alternative tiltak for å behandle CRS er tilgjengelig på stedet.

Opplæringsprogram for pasienter

For å informere og forklare til pasienter:

- risikoen med CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger som er forbundet med Tecartus
- nødvendigheten av å melde symptomene til behandlende lege umiddelbart
- nødvendigheten av å oppholde seg i nærheten av behandlingsstedet der Tecartus ble mottatt i minst 4 uker etter Tecartus-infusjon
- nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere kunne karakterisere langtidseffekt og -sikkerhet til Tecartus hos voksne pasienter med residivert eller refraktær (r/r) mantelcellelymfom (MCL) og voksne pasienter med r/r akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv studie basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	MCL: 31. mars 2043 ALL: 31. desember 2042

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte langtidseffekt og -sikkerhet til Tecartus hos voksne pasienter med residivert eller refraktær MCL og nytte-/risikobalansen hos kvinnelige, eldre og alvorlig syke pasienter, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av en prospektiv studie som undersøker effekt og sikkerhet basert på data fra samme register som brukes til å karakterisere langtidseffekt og -sikkerhet for Tecartus, i henhold til en avtalt protokoll.	30 april 2027
For å bekrefte langtidseffekt og -sikkerhet til Tecartus hos voksne pasienter med r/r ALL, skal MAH sende inn oppfølgingsresultater av ZUMA-3 kliniske studie (Del 1 og Del 2).	31. oktober 2024
For å bekrefte langtidseffekt og -sikkerhet til Tecartus hos voksne pasienter med r/r ALL, skal MAH gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv observasjonsstudie basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	31. desember 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

METALLKASSETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celler infusjonsvæske, dispersjon
breksukabtagenauleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler transduert med retroviral vektor som koder for en kimær anti-CD19 antigenreseptor (CAR).
Dette legemidlet inneholder celler fra mennesker.

Inneholder: 0,4 til 2×10^8 CAR+ levedyktige T-celler.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Cryostor CS10 (inneholder DMSO), humant albumin, natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

Én steril infusjonspose.

Innhold: ca. 68 ml celledispersjon.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke bestråles.

Bland innholdet i posen forsiktig mens det tiner.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

STOPP: bekreft pasient-ID før infusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ≤ -150 °C.
Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.
Ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra materiale innhentet fra mennesker.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1492/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite pasient-ID:
Ekstra pasient-ID:
Pasientens navn:
Pasientens fødselsdato:
SEC:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tecartus $0,4 - 2 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon
breksukabtagenautoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite pasient-ID:
Ekstra pasient-ID:
Pasientens navn:
Pasientens fødselsdato:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Innhold: ca. 68 ml celledispersjon.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.
Bekreft pasient-ID.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tecartus 0,4–2 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon breksukabtagenautoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene på det.
- Vis alltid frem pasientkortet dersom du er hos lege, sykepleier eller på sykehus.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tecartus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tecartus
3. Hvordan Tecartus gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tecartus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tecartus er og hva det brukes mot

Tecartus er et genterapilegemiddel som brukes for å behandle mantelcellelymfom og akutt lymfoblastisk B-celleleukemi hos voksne. Det brukes når andre legemidler har sluttet å virke (residiv eller refraktær sykdom). Legemidlet er laget spesielt for deg fra dine egne hvite blodceller, som har blitt modifisert og kalles breksukabtagenautoleucel.

Mantelcellelymfom og akutt lymfoblastisk B-celleleukemi er krefttyper i deler av immunsystemet (kroppens forsvar). De påvirker en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter. Ved både mantelcellelymfom og akutt lymfoblastisk B-celleleukemi vokser B-lymfocytene på en ukontrollert måte og hoper seg opp i lymfevevet, beinmargen eller blodet.

Hvordan Tecartus fungerer

De hvite blodcellene hentes fra blodet ditt og modifiseres genetisk slik at de kan angripe kreftcellene i kroppen din. Når Tecartus infunderes inn i blodet ditt, vil de modifiserte hvite blodcellene drepe kreftcellene.

2. Hva du må vite før du får Tecartus

Bruk ikke Tecartus

- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen hvis du tror at du kan være allergisk.
- dersom du ikke kan motta legemidlet som skal redusere antallet hvite blodceller i blodet ditt (*lymfodepleterende kjemoterapi*) (se også avsnitt 3, Hvordan Tecartus gis).

Advarsler og forsiktighetsregler

Tecartus er laget av dine egne hvite blodceller og må kun gis til deg (*autolog bruk*).

Prøver og kontroller

Før du gis Tecartus vil legen:

- Sjekke lungene, hjertet, nyrene og blodtrykket.
- Se etter tegn på infeksjon eller betennelse og avgjøre om du trenger behandling før du gis Tecartus.
- Kontrollere om kreften blir verre.
- Se etter tegn på transplantat-mot-vert-sykdom som kan forekomme etter en transplantasjon. Dette skjer når transplanterte celler angriper kroppen din, slik at du får symptomer, slik som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.
- Kontrollere blodet ditt for urinsyre og hvor mange kreftceller som finnes i blodet ditt. Dette vil vise om det er sannsynlig at du kommer til å utvikle en tilstand som kalles *tumorlysesyndrom*. Du kan gis legemidler som bidrar til å forhindre tilstanden.
- Kontrollere for hepatitt B, hepatitt C eller hiv-infeksjon.
- Kontrollere om du har fått en vaksine i løpet av de siste 6 ukene eller planlegger å få en i løpet av de neste månedene.
- Kontrollere om du tidligere har fått en behandling som binder seg til proteinet som kalles CD19.

I noen tilfeller er det ikke mulig å gå videre med den planlagte behandlingen med Tecartus. Hvis Tecartus-infusjonen utsettes i mer enn 2 uker etter at du har fått lymfodepleterende kjemoterapi, må du kanskje få mer kjemoterapi (se også avsnitt 3, Hvordan Tecartus gis).

Etter at du har blitt gitt Tecartus

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart eller oppsøk akutthjelp dersom du får noe av det følgende:

- Frysninger, ekstrem tretthet, svakhet, svimmelhet, hodepine, hoste, kortpustethet, rask eller uregelmessig hjerterytme, alvorlig kvalme, oppkast eller diaré, som kan være symptomer på en tilstand kjent som cytokinfrigjøringssyndrom. Ta temperaturen din to ganger daglig i 3–4 uker etter behandlingen med Tecartus. Hvis temperaturen din er høy, oppsøk lege umiddelbart.
- Kramper, skjelving eller talevansker eller uklar tale, bevissthetstap eller nedsatt bevissthetsnivå, forvirring og desorientering, tap av balanse eller koordinasjon.
- Feber (f.eks. temperatur over 38 °C), som kan være et symptom på infeksjon.
- Ekstrem tretthet, svakhet og kortpustethet, som kan være symptomer på mangel på røde blodceller.
- Får lettere blødning og blåmerker, som kan være symptomer på lave nivåer i blodet av celler som kalles blodplater.

Hvis noe av det ovenfor gjelder deg (eller du ikke er sikker), snakk med legen eller sykepleieren.

Legen vil regelmessig kontrollere blodverdiene dine, da antallet blodceller og andre blodkomponenter kan reduseres.

Du vil bli spurt om å inkluderes i et register i minst 15 år for å få en bedre forståelse av den langsiktige effekten av Tecartus.

Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Barn, ungdom og unge voksne

Tecartus skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år eller unge voksne under 26 år.

Andre legemidler og Tecartus

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Før du får Tecartus skal du fortelle lege eller sykepleier om du tar legemidler som svekker immunsystemet ditt, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan påvirke effekten av Tecartus.

Spesielt må du ikke gis visse vaksiner som kalles levende vaksiner:

- I de 6 ukene før du gis den kortvarige kjemoterapien (som kalles lymfodepleterende kjemoterapi) for å klargjøre kroppen din for Tecartus-cellene.
- Under Tecartus-behandlingen.
- Etter behandlingen mens immunsystemet restitueres.

Snakk med lege hvis du har behov for å ta vaksiner.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi virkningene av Tecartus hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade ditt ufødte barn eller barnet du ammer.

- Dersom du er gravid eller tror du kan være gravid etter behandlingen med Tecartus, snakk med legen umiddelbart.
- Du må ta en graviditetstest før behandlingen starter. Tecartus kan kun gis hvis resultatene viser at du ikke er gravid.

Diskuter graviditet med legen hvis du har fått Tecartus.

Kjøring og bruk av maskiner

Tecartus kan forårsake problemer som endret eller redusert bevissthet, forvirring og anfall (kramper) i 8 uker etter at det er gitt.

Du skal ikke kjøre bil, bruke maskiner eller delta i aktiviteter hvor du må være årvåken, i minst 8 uker etter Tecartus-behandlingen eller før legen forteller deg at du er helt frisk.

Tecartus inneholder natrium, dimetylsulfoksid (DMSO) og gentamicin

Dette legemidlet inneholder 300 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver infusjonspose. Dette tilsvarer 15 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Det inneholder også DMSO og gentamicin, som kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

3. Hvordan Tecartus gis

Tecartus vil alltid bli gitt til deg av helsepersonell.

- Siden Tecartus er laget av dine egne hvite blodceller, vil cellene dine bli høstet fra deg for å lage legemidlet ditt. Legen din vil ta litt av blodet ditt ved bruk av et kateter som settes inn i en vene (en prosedyre som kalles *leukaferese*). Noen av de hvite blodcellene separeres fra blodet, og resten av blodet returneres til venen. Dette kan ta 3 til 6 timer og må kanskje gjentas.
- De hvite blodcellene dine sendes til et produksjonssenter for å lage Tecartus. Det tar vanligvis omtrent 2 til 3 uker før du kan motta Tecartus-behandlingen, men tiden kan variere.

Legemidler som gis før Tecartus-behandlingen

Noen dager før du får Tecartus, vil du få lymfodepleterende kjemoterapi, som gjør at de modifiserte hvite blodcellene dine i Tecartus kan øke i antall i kroppen din når du får legemidlet.

I løpet av de 30 til 60 minuttene før du gis Tecartus, kan du bli gitt andre legemidler. Disse bidrar med å forhindre infusjonsreaksjoner og feber. Disse andre legemidlene kan inkludere:

- Paracetamol.
- Et antihistamin, slik som difenhydramin.

Hvordan du gis Tecartus

Tecartus vil alltid bli gitt til deg av en lege på et kvalifisert behandlingssted.

- Tecartus gis som en enkeltdose.
- Legen eller sykepleieren gir deg én enkelt infusjon med Tecartus gjennom et kateter som plasseres i blodåren (*intravenøs infusjon*) i løpet av omtrent 30 minutter.
- Tecartus er den genmodifiserte versjonen av dine hvite blodceller. Helsepersonell som håndterer behandlingen, vil derfor ta nødvendige forholdsregler (bruk av hansker og briller) for å unngå mulig overføring av smittsomme sykdommer, og vil følge lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra materiale innhentet fra mennesker for å fjerne eller kassere alt materiale som har vært i kontakt med det.

Etter at du er gitt Tecartus

- Du må oppholde deg i nærheten av sykehuset hvor du ble behandlet i minst 4 uker etter Tecartus-behandlingen. Legen vil anbefale deg å komme tilbake til sykehuset daglig i minst 10 dager eller at du legges inn på sykehuset i de første 10 dagene etter Tecartus-behandlingen. Dette er for at legen din skal kunne kontrollere om behandlingen fungerer og om du får noen bivirkninger.

Dersom du ikke kan komme til en av avtalene, ring legen eller behandlingsstedet så raskt som mulig for å få en ny avtale.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Du skal ikke forsøke å behandle bivirkningene selv.

Tecartus kan gi bivirkninger som kan være alvorlige eller livstruende. **Få øyeblikkelig legehjelp** hvis du får noen av følgende bivirkninger etter Tecartus-infusjonen.

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- Feber, frysninger, redusert blodtrykk som kan gi symptomer som svimmelhet, ørhet og væske i lungene (symptomer på en tilstand som kalles *cytokinfrigjøringsyndrom*). Dette kan være alvorlig og livstruende.
- Bevisstløshet eller nedsatt bevissthet, forvirring eller hukommelsestap på grunn av forstyrrelser i hjernefunksjonen, talevansker eller utydelig tale, ufrivillig skjelving i en kroppsdel (*tremor*), anfall (*kramper*), plutselig forvirring med opphisselse, desorientering, hallusinasjon eller irritabilitet (*delirium*).
- Feber, frysninger, som kan være symptomer på infeksjon.

Andre mulige bivirkninger

Andre mulige bivirkninger er listet opp nedenfor. Snakk med legen umiddelbart hvis disse bivirkningene blir intense eller alvorlige.

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- Unormalt lavt antall hvite blodceller, noe som kan øke risikoen for infeksjon.
- Lavt antall celler som bidrar til blodkoagulering (*trombocytopeni*), symptomer kan omfatte unormalt stor eller langvarig blødning eller blåmerker.
- Høyt blodtrykk.
- Redusert antall røde blodceller (celler som frakter oksygen): symptomer kan være ekstrem tretthet med manglende energi.
- Ekstrem tretthet.
- Rask eller langsom hjerterytme.
- Redusert mengde oksygen som når kroppsvev: symptomer kan være endringer i hudfargen, forvirring, rask pust.
- Kortpustethet, hoste.
- Sterk blødning
- Kvalme, forstoppelse, diaré, magesmerter, oppkast.
- Muskelsmerter, leddsmerter, bensmerter, smerter i armer og ben.
- Manglende energi eller styrke, muskelsvakhet, bevegelsesproblemer, muskelkramper.
- Hodepine.
- Nyreproblemer som får kroppen til å holde på væske, opphopning av væske i vev (*ødem*) som kan gi vektøkning og problemer med å puste, nedsatt urinproduksjon.
- Høyt nivå av urinsyre og sukker (glukose) som vises i blodprøver.
- Lavt nivå av natrium, magnesium, fosfat, kalium eller kalsium som vises i blodprøver.
- Nedsatt appetitt, sårhet i munnen.
- Søvnproblemer, angst.
- Hovenhet i ekstremitetene, væske rundt lungene (*pleuravæske*).
- Hudutslett eller hudproblemer.
- Lavt nivå av immunoglobuliner, noe som vises i blodprøver. Dette kan forårsake infeksjoner.
- Økning i leverenzymmer som vises i blodprøver.
- Nervesmerter.

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- Lavt nivå av albumin som vises i blodprøver.
- Høye nivåer av bilirubin som vises i blodprøver.
- Uregelmessig hjerterytme (*arytmi*).
- Manglende kontroll over kroppsbevegelser.
- Munntørrehet, dehydrering, vanskeligheter med å svelge.
- Redusert urinproduksjon (på grunn av nyreproblemer beskrevet over).
- Andpustenhet (*respirasjonssvikt*).
- Vanskeligheter med å puste slik at du ikke klarer å snakke i fulle setninger, hoste på grunn av væske i lungene.
- Økt trykk på innsiden av kraniet.
- Blodpropper: symptomer kan inkludere smerte i brystet eller øverst i ryggen, vanskeligheter med å svelge, hosting av blod eller krampesmerter, hevelse i ett av benene, varm og formørkning av hud rundt det smertefulle området.
- Endring i blodets evne til å koagulere (*koagulopati*): symptomer kan inkludere sterk eller langvarig blødning eller bloduttredelser.
- Endringer i syn som gjør det vanskelig å se ting (*nedsatt syn*).
- Infusjonsrelaterte reaksjoner: symptomer inkluderer svimmelhet eller besvimelse, kraftig rødme, utslett, kløe, feber, kortpustethet eller oppkast, magesmerter og diaré.
- Overfølsomhet: symptomer som utslett, elveblest, kløe, hevelse og anafylakse.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tecartus

Følgende informasjon er bare beregnet på leger.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til beholderen og infusjonsposen etter EXP.

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ≤ -150 °C til det skal tines for bruk. Skal ikke fryses på nytt.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tecartus

Virkestoff er breksukabtagenautoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ celler infusjonsdispersjon. Hver pasientspesifikk infusjonspose til engangsbruk inneholder en dispersjon med anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler i omtrent 68 ml til en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg for pasienter med mantelcellelymfom og en måldose på 1×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg for pasienter med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi.

Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er: Cryostor CS10 (inneholder DMSO), natriumklorid, humant albumin. Se avsnitt 2 «Tecartus inneholder natrium, dimetylsulfoksid (DMSO) og residuelt gentamicin».

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller.

Hvordan Tecartus ser ut og innholdet i pakningen

Tecartus er en klar til ugjennomsiktig, hvit til rød infusjonsvæske, dispersjon, som leveres i en infusjonspose som er pakket enkeltvis i en metallkassett. Én infusjonspose inneholder omtrent 68 ml celledispersjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

<-----

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før du administrerer Tecartus.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

Tecartus må transporteres innen institusjonen i lukkede, bruddsikre og lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Tecartus må skal ta relevante forholdsregler (bruk av hansker og øyebeskyttelse) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

Arbeidsflater og materialer som potensielt kan ha vært i kontakt med Tecartus, må dekontamineres i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant opphav.

Forberedelse før administrasjon

- Verifiser at pasientens identitet (ID) samsvarer med pasientopplysningene på metallkassetten med Tecartus.
- Infusjonsposen med Tecartus må ikke tas ut av metallkassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Når pasientens ID er bekreftet, tas infusjonsposen ut fra metallkassetten.
- Kontroller at pasientinformasjonen på etiketten til metallkassetten samsvarer med informasjonen på poseetiketten.
- Undersøk infusjonsposen for eventuell skade før opptining. Dersom posen er ødelagt, følg de lokale retningslinjene for håndtering av avfall fra materiale innhentet fra mennesker (eller kontakt Kite umiddelbart).

Tining

- Plasser infusjonsposen i en annen pose.
- Tin Tecartus ved omtrent 37 °C enten i vannbad eller tørr tinemetode helt til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det er synlige celleklumper i posen, fortsett å blande innholdet i posen forsiktig. Små

klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Tecartus må ikke vaskes, sentrifugeres og/eller re-suspenderes i annet medium før infusjon. Tining skal ta omtrent 3 til 5 minutter.

- Etter tining er Tecartus stabilt ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) i opptil 3 timer. Infusjonen må imidlertid startes innen 30 minutter etter ferdig tining.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

Administrering

- Legemidlet skal administreres ved et kvalifisert behandlingssted av lege(r) med erfaring fra behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Tecartus.
- Påse at minst én dose av tocilizumab per pasient samt akuttutstyr er tilgjengelig før infusjon og i restitueringsperioden. Sykehus og tilknyttede sentre må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose. Hvis tocilizumab unntaksvis ikke er tilgjengelig på grunn av legemiddelmangel oppført i det europeiske legemiddelkontorets (the European Medicines Agency) katalog over legemiddelmangler, må behandlingssenteret ha tilgang til egnede alternative tiltak for å behandle CRS i stedet for tocilizumab.
- Det må verifiseres at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på infusjonsposen.
- Tecartus er kun til autolog bruk.
- Tecartus må administreres som en intravenøs infusjon ved hjelp av lateksfrie intravenøsslanger uten filter til leukoreduksjon i løpet av 30 minutter enten ved gravitasjon eller en peristaltisk pumpe.
- Beveg posen forsiktig under infusjonen for å forhindre at det dannes celleklumper. Alt innholdet i infusjonsposen må infunderes.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) injeksjonsvæske, oppløsning må brukes til å skylle slangene før og etter infusjon. Etter at hele volumet av Tecartus er infundert, må infusjonsposen skylles med 10 to 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, med tilbakeskylling for å sikre at flest mulig celler blir infundert i pasienten.

Forholdsregler som skal tas ved destruksjon av legemidlet

Ubrukt legemiddel og eventuelt avfall som har vært i kontakt med Tecartus (fast og flytende avfall) må håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra materiale innhentet fra mennesker.

Utilsiktet eksponering

Ved utilsiktet eksponering må lokale retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker må følges ved utilsiktet eksponering, som kan omfatte skylling av kontaminert hud og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsflater og utstyr som kan ha vært i kontakt med Tecartus, må renses med egnet desinfiseringsmiddel.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for breksukabtagenauleucel har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom breksukabtagenauleucel og ICANS i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder breksukabtagenauleucel, skal endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for breksukabtagenauleucel mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder breksukabtagenauleucel er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).