

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Kymriah (tisagenlecleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som består av T-celler transducerade *ex vivo* med en lentivirusvektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR) som består av ett murint anti-CD19 variabelt fragment med enkel kedja (scFv) kopplat via en human CD8 ”hinge” och transmembran region till en intracellulär signalkedja av human 4-1BB (CD137) co-stimulatorisk domän och CD3-zeta signaldomän.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse av Kymriah innehåller tisagenlecleucel bestående av en tillverkningsprocessberoende koncentration av autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en eller flera infusionspåsar som sammanlagt innehåller en celldispersion av $1,2 \times 10^6$ till 6×10^8 CAR-positiva viabla T-celler i en kryokonserverande lösning.

Den cellulära sammansättningen och det slutliga cellantalet varierar mellan individuella tillverkningsprocesser. Förutom T-celler kan det förekomma naturliga mördarceller (NK celler).

Varje infusionspåse innehåller 10-30 ml eller 30-50 ml av celldispersion.

Den kvantitativa informationen om läkemedlet, inklusive antalet infusionspåsar (se avsnitt 6) som ska administreras visas i den tillverkningsprocessspecifika dokumentationen som medföljer läkemedlet för behandling.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 2,43 mg natrium per ml och 24,3 till 121,5 mg natrium per dos. Varje påse innehåller även 11 mg dextran 40 och 82,5 mg dimetylsulfoxid (DMSO) per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion

En färglös till ljus gul dispersion

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kymriah är avsett för behandling av:

- pediatrika och unga vuxna patienter upp till och med 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL) som är refraktär, recidiverande efter transplantation eller vid andra eller senare recidiv.
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Kymriah måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik. Behandlingen ska initieras under ledning av och övervakas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med läkemedlet.

I händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) måste minst en dos av tocilizumab samt akututrustning finnas tillgängligt per patient innan infusionen. Kliniken måste ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 8 timmar. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, måste lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS, istället för tocilizumab, finnas tillgängliga före infusion.

Tillverkning och frisläppning av Kymriah tar vanligen cirka 3-4 veckor.

Dosering

Kymriah är endast avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Behandlingen består av en engångsdos för infusion som innehåller en infusionsvätska, dispersion av CAR-positiva viabla T-celler i en eller flera infusionspåsar.

Dos till pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL

Koncentrationen av CAR-positiva viabla T-celler är beroende av indikation och patientens kroppsvikt.

- För patienter som väger 50 kg och under: Dosen ligger inom en intervall om $0,2$ till $5,0 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler per kg kroppsvikt.
- För patienter som väger över 50 kg: Dosen ligger inom ett intervall om $0,1$ till $2,5 \times 10^8$ CAR-positiva viabla T-celler (ej viktbaserat).

Dos till vuxna patienter med DLBCL och FL

- Dosen ligger inom ett intervall om $0,6$ till 6×10^8 CAR-positiva viabla T-celler (ej viktbaserat).

Se den medföljande specifika dokumentationen om tillverkningsatsen för ytterligare information om dosen.

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi) (konditionering)

Tillgängligheten till Kymriah måste säkerställas innan lymfocytreducerande kemoterapi startas. För indikationerna B-ALL och DLBCL rekommenderas infusion av Kymriah ske 2 till 14 dagar efter genomförd lymfocytreducerande kemoterapi. Vid FL rekommenderas infusion av Kymriah ske 2 till 6 dagar efter genomförd lymfocytreducerande kemoterapi.

Lymfocytreducerande kemoterapi kan utelämnas om patienten har signifikant cytopeni, t.ex. antal vita blodkroppar $\leq 1\ 000$ celler/ μL inom en vecka före infusionen.

Om en fördröjning på mer än 4 veckor skulle inträffa mellan avslutad lymfocytreducerande kemoterapi och infusionen och antalet vita blodkroppar är $>1\ 000$ celler/ μL ska patienten på nytt behandlas med lymfocytreducerande kemoterapi innan Kymriah ges.

B-ALL

Rekommenderad lymfocytreducerande kemoterapi är:

- Fludarabin (30 mg/m^2 intravenöst dagligen i 4 dagar) och cyklofosfamid (500 mg/m^2 intravenöst dagligen i 2 dagar med start när den första dosen fludarabin ges).

Om patienten tidigare fått hemorragisk cystit grad 4 av cyklofosfamid, eller inte svarat på cyklofosfamid-innehållande läkemedel som administrerats kort tid före den lymfocytreducerande kemoterapi, ska i stället följande användas:

- Cytarabin (500 mg/m^2 intravenöst dagligen i 2 dagar) och etoposid (150 mg/m^2 intravenöst dagligen i 3 dagar med start när den första dosen cytarabin ges).

DLBCL och FL

Rekommenderad lymfocytreducerande kemoterapi är:

- Fludarabin (25 mg/m^2 intravenöst dagligen i 3 dagar) och cyklofosfamid (250 mg/m^2 intravenöst dagligen i 3 dagar med början när den första dosen fludarabin ges).

Om patienten tidigare fått hemorragisk cystit grad 4 av cyklofosfamid, eller inte svarat på cyklofosfamid-innehållande läkemedel som administrerats kort tid före den lymfocytreducerande kemoterapi, ska i stället följande användas:

- Bendamustin (90 mg/m^2 intravenöst dagligen i 2 dagar).

Premedicinering

För att minimera eventuella akuta infusionsreaktioner rekommenderas premedicinering med paracetamol och difenhydramin eller annan antihistamin H1-antagonist inom cirka 30-60 minuter före Kymriah-infusionen. Kortikosteroider ska aldrig användas, förutom i händelse av en livshotande situation (se avsnitt 4.4).

Klinisk bedömning före infusion

Behandling med Kymriah ska skjutas upp för vissa riskgrupper (se avsnitt 4.4).

Övervakning efter infusion

- Under den första veckan efter infusionen ska patienterna kontrolleras 2 till 3 gånger, eller oftare enligt läkarens bedömning, för tecken och symtom på cytokinfrisättningssyndrom, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter.
- Efter den första veckan efter infusionen ska patienten följas upp enligt läkarens bedömning.
- Läkare ska överväga att vårda patienten på sjukhus vid första tecken/symtom på cytokinfrisättningssyndrom och/eller neurologiska biverkningar.
- Patienterna ska instrueras att befinna sig i närheten (inom en restid på 2 timmar) av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusionen.

Särskilda populationer

Äldre

B-ALL

Säkerhet och effekt för Kymriah i denna population har inte fastställts.

DLBCL och FL

Ingen dosjustering behövs för patienter över 65 år.

Patienter som är seropositiva för hepatit B-virus (HBV), hepatit C-virus (HCV) eller humant immunbristvirus (hiv)

Det finns ingen erfarenhet av tillverkning av Kymriah för patienter som testats positivt för hiv, aktiv HBV eller aktiv HCV infektion. Leukaferesprodukt från dessa patienter kommer inte att accepteras för tillverkning av Kymriah. Screening för HBV, HCV och hiv måste utföras i enlighet med kliniska riktlinjer innan celler samlas in för tillverkning.

Pediatrisk population

B-ALL

Det finns begränsad erfarenhet av Kymriah hos pediatrika patienter under 3 år. Tillgänglig information i denna åldersgrupp finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

DLBCL

Säkerhet och effekt för Kymriah för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information beskrivs i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

FL

Säkerhet och effekt för Kymriah för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kymriah är endast avsett för intravenös användning.

Förberedelser inför infusionen

Kymriah är endast avsett för autolog användning. Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på Kymriah-infusionspåsar och medföljande dokumentation. Även för det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste patientspecifik information på den tillverkningsatsspecifika dokumentationen säkerställas (se avsnitt 4.4).

Uptiningen och infusionen av Kymriah ska samordnas (se avsnitt 6.6).

Administrering

Kymriah ska administreras som intravenös infusion via latexfria intravenösa slangar utan leukocytfiler, med en hastighet på cirka 10-20 ml per minut, genom gravitationsflöde.

Om volymen Kymriah som ska administreras är ≤ 20 ml kan intravenös ”push” användas som en alternativ administreringsmetod.

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Kymriah, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Kontraindikationer för den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningsbeteckningsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Autolog användning

Kymriah är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Kymriah får inte administreras om informationen på produktetiketterna och den tillverkningsbeteckningsspecifika dokumentationen inte överensstämmer med patientens identitet.

Skäl till att skjuta upp behandlingen

På grund av riskerna vid behandling med tisagenlecleucel ska infusionen skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd.

- Kvarstående allvarliga biverkningar från tidigare kemoterapibehandlingar (särskilt lung- eller hjärtpåverkan eller hypotoni).
- Aktiv okontrollerad infektion.
- Aktiv transplantat-mot-värd-sjukdom (GVHD).
- Betydande klinisk försämring av leukemi eller snabb progress av lymfom efter lymfocytreducerande kemoterapi.

Överföring av ett smittämne

Även om Kymriah har testats avseende sterilitet och mykoplasma finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Kymriah måste därför övervaka patienterna avseende tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov behandla dem på lämpligt sätt.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Kymriah får inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation. Denna information står i patientkortet som måste överlämnas till patienten efter behandlingen.

Aktiv leukemi eller aktivt lymfom i centrala nervsystemet (CNS)

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Kymriah hos patienter med aktiv CNS-leukemi och aktivt CNS-lymfom. Därför har risken/nyttan av Kymriah inte fastställts i dessa populationer.

Cytokinfrisättningssyndrom

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS), inkluderande fatala eller livshotande händelser, har observerats frekvent efter infusion av Kymriah (se avsnitt 4.8). I nästan samtliga fall utvecklades CRS mellan 1 och 10 dagar (i median 3 dagar) efter infusion av Kymriah hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL, mellan 1 och 9 dagar (i median 3 dagar) efter infusion av Kymriah hos vuxna patienter med DLBCL och mellan 1 och 14 dagar (i median 4 dagar) efter infusion av Kymriah hos vuxna patienter med FL. I vissa fall debuterade CRS efter den perioden. Mediantiden innan cytokinfrisättningssyndrom gått tillbaka var 8 dagar hos patienter med B-ALL, 7 dagar hos patienter med DLBCL och 4 dagar hos patienter med FL.

Patienter ska övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på CRS och patienter och vårdnadshavare ska informeras om potentiell sen debut av tecken och symtom och instrueras i enlighet därmed. Symtom på CRS kan vara hög feber, frossbrytningar, myalgi, artralgi, illamående, kräkningar,

diarré, svettningar, hudutslag, anorexi, trötthet, huvudvärk, hypotoni, dyspné, takypné, hypoxi och takykardi. Organsvikt såsom hjärtsvikt, njursvikt och leverskada i samband med förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller förhöjt bilirubin kan också förekomma. I vissa fall kan disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), med låga fibrinogennivåer, kapillärläckagesyndrom (CLS) och makrofagaktiveringssyndrom (MAS) och hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) förekomma i samband med CRS.

Riskfaktorer för kraftigt CRS hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL är: hög tumörbörda före infusionen, okontrollerad eller accelererande tumörbörda efter lymfocytreducerande kemoterapi, aktiv infektion och tidigt insättande feber eller CRS efter Kymriah-infusionen. Hög tumörbörda före infusionen identifierades som en riskfaktor för att utveckla kraftigt cytokinfrisättningssyndrom hos vuxna med DLBCL.

Innan Kymriah ges till pediatrika och unga vuxna med B-ALL ska ansträngningar göras för att minska och kontrollera patientens tumörbörda.

Lämplig profylaktisk och terapeutisk behandling av infektioner ska ges vid alla indikationer och pågående infektioner ska vara fullständigt utläkta. Infektioner kan också tillstöta under cytokinfrisättningssyndrom och kan öka risken för en dödlig utgång.

Behandling av cytokinfrisättningssyndrom i samband med Kymriah

För att minska risken för eller för att behandla CRS-komplikationer (se ovan), kan patienter som behandlats med Kymriah få anti-IL-6-baserad behandling (t.ex. tocilizumab) med eller utan kortikosteroidbehandling. Strategier för att behandla CRS kan implementeras baserat på senast tillgängliga behandlingsriktlinjer, inklusive lämpliga lokala institutionella/akademiska riktlinjer.

En dos av tocilizumab per patient måste finnas på kliniken, tillgängligt för administrering, innan Kymriah infunderas. Kliniken ska ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 8 timmar. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, måste kliniken ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS istället för tocilizumab.

Tisagenlecleucel fortsätter att expandera och persisterar efter administration av tocilizumab och kortikosteroider. Patienter med medicinskt signifikant hjärtdysfunktion ska hanteras enligt standarder för intensivvård och åtgärder såsom ekokardiografi ska övervägas. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av CRS associerad med Kymriah.

Neurologiska biverkningar

Neurologiska biverkningar (även kända som immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) [ICANS]), i synnerhet encefalopati, förvirringstillstånd eller delirium förekommer frekvent med Kymriah och kan vara allvarliga eller livshotande (se avsnitt 4.8). Andra manifestationer omfattade nedsatt medvetandegrad, krampanfall, afasi och talstörningar. De flesta neurologiska biverkningarna inträffade inom 8 veckor efter Kymriah-infusionen och var övergående. I vissa fall debuterade neurologiska biverkningar efter denna period. Mediantiden till uppkomst av de första neurologiska biverkningarna vid någon tidpunkt efter Kymriah infusion var 9 dagar för B- ALL, 6 dagar för DLBCL och 9 dagar för FL. Mediantiden till dess symtomen gick tillbaka var 7 dagar för B- ALL, 13 dagar för DLBCL och 2 dagar för FL. Neurologiska biverkningar kan debutera samtidigt med cytokinfrisättningssyndrom, när cytokinfrisättningssyndrom avtagit, eller i frånvaro av cytokinfrisättningssyndrom.

Patienterna ska övervakas avseende neurologiska biverkningar och patienter och vårdnadshavare ska informeras om potentiell sen debut av biverkningar och instrueras i enlighet därmed. För att minska risken för eller för att behandla neurologiska toxiciteter (inklusive ICANS) (se ovan) kan patienter som behandlats med Kymriah få stödjande behandling baserat på senast tillgängliga behandlingsriktlinjer, inklusive lämpliga lokala institutionella/akademiska riktlinjer.

Infektioner och febril neutropeni

Patienter med aktiv infektion som inte är under kontroll ska inte påbörja behandling med Kymriah förrän infektionen har läkt ut. Innan Kymriah-infusionen ges ska patienten få infektionsprofylax enligt standardriktlinjer, baserat på graden av den föregående immunsuppressionen.

Allvarliga infektioner, även livshotande och med dödlig utgång samt i vissa fall med sen debut, inträffade frekvent hos patienter efter Kymriah-infusion (se avsnitt 4.8). Patienten ska undersökas avseende tecken och symtom på infektion och erhålla lämplig behandling. Om så behövs ska antibiotika ges i profylaktiskt syfte och prover tas för kontroll före och under behandlingen med Kymriah. Infektioner komplicerar förloppet och behandlingen av samtidigt cytokinfrisättningssyndrom. Risken för opportunistiska infektioner i centrala nervsystemet ska beaktas hos patienter med neurologiska biverkningar och lämpliga diagnostiska undersökningar bör utföras.

Febril neutropeni har observerats frekvent hos patienter efter Kymriah-infusion (se avsnitt 4.8) och kan uppträda samtidigt som cytokinfrisättningssyndrom. Vid febril neutropeni ska eventuell infektion bedömas och behandlas på lämpligt sätt med bredspektrumantibiotika, vätska och annan understödande behandling, såsom medicinskt indicerat.

Hos patienter som uppnått komplett remission efter Kymriah-behandling kan infektionsrisken vara förhöjd på grund av den låga halten immunglobuliner. Vid tecken och symtom på infektion ska åtgärder anpassade efter patientens ålder och i enlighet med specifika standardriktlinjer vidtas.

Långvarig cytopeni

Cytopeni kan kvarstå i flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och Kymriah-infusion och ska hanteras i enlighet med standardriktlinjer. Hos majoriteten av de patienter som hade cytopeni dag 28 efter infusionen med Kymriah hade denna gått tillbaka till grad 2 eller lägre inom tre månader efter behandlingen för patienter med pediatrik ALL och patienter med DLBCL och inom sex månader för patienter med FL. Långvarig neutropeni har satts i samband med ökad infektionsrisk. Myeloida tillväxtfaktorer, i synnerhet granulocyt makrofag-kolonistimulerande faktor (GM-CSF), har potential att förvärra symtom av cytokinfrisättningssyndrom och rekommenderas inte under de första 3 veckorna efter Kymriah-infusionen eller innan cytokinfrisättningssyndrom har gått tillbaka.

Sekundära maligniteter, inklusive av T-cellsursprung

Patienter som behandlats med Kymriah kan utveckla sekundära maligniteter eller återfall i cancer. T-cells maligniteter har rapporterats efter behandling av hematologiska maligniteter med BCMA- eller CD19-styrd CAR-T-cellterapi, inklusive Kymriah. T-cells maligniteter, inklusive CAR-positiva maligniteter, har rapporterats inom veckor och upp till flera år efter administrering av CD19- eller BCMA-styrd CAR-T-cellterapi. Det har förekommit dödlig utgång. Patienterna ska kontrolleras livet ut för sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet inträffar ska företaget kontaktas för instruktioner om patientprover att samla in för testning.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi och agammaglobulinemi kan förekomma hos patienter efter Kymriah-infusion. Immunglobulinnivåer ska följas upp efter behandling med Kymriah. Hos patienter med låga immunglobulinnivåer ska förebyggande åtgärder såsom att förhindra infektion, antibiotikapfylax och substitutionsbehandling med immunglobuliner vidtas, anpassat efter patientens ålder och gällande standardriktlinjer.

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS, som kan vara allvarligt, har observerats. För att minimera risken för TLS ska patienter med förhöjd halt urinsyra eller hög tumörbörda ges allopurinol, eller alternativt profylax, före Kymriah-

infusionen. Tecken och symtom på TLS ska övervakas och hanteras i enlighet med gällande standardriktlinjer.

Samtidig sjukdom

Patienter med aktiv CNS sjukdom eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion i anamnesen exkluderas från studierna. Dessa patienter kommer sannolikt vara mer känsliga för följderna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet.

Tidigare stamcellstransplantation

Kymriah rekommenderas inte till patienter som under de senaste 4 månaderna genomgått allogen stamcellstransplantation (SCT), på grund av risken för att Kymriah kan förvärra transplantat-mot-värd-sjukdom (GVHD). Leukaferes för tillverkning av Kymriah ska utföras minst 12 veckor efter allogen SCT.

Serologisk testning

Det finns för närvarande ingen erfarenhet av tillverkning av Kymriah för patienter som testar positivt för HBV, HCV och hiv.

Screening för HBV, HCV och hiv måste utföras i enlighet med kliniska riktlinjer innan celler samlas in för tillverkning.

Virusreakivering

Hepatit B-virus (HBV) reaktivering kan inträffa hos patienter som behandlas med läkemedel riktade mot B-celler och kan resultera i massiv levernekros, leversvikt och död.

John Cunningham-virus (JC-virus) reaktivering, som leder till progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter som behandlats med Kymriah och som också fått tidigare behandling med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med dödlig utgång har rapporterats.

CD19-negativ B-ALL

Kymriah rekommenderas inte om patienten med B-ALL har CD19-negativ sjukdom eller en obekräftad CD19-status.

Tidigare behandling med anti-CD19 terapi

Det finns begränsad erfarenhet av Kymriah hos patienter som tidigare exponerats för behandling riktad mot CD19. Trots att aktivitet av tisagenlecleucel har observerats är data för närvarande för begränsad för att kunna göra en adekvat bedömning av nytta-riskprofilen hos dessa patienter. Kymriah rekommenderas inte om patienten har återfallit i CD19-negativ leukemi efter tidigare behandling riktad mot CD19.

Interferens med virologiska tester

På grund av att den lentivirusvektor som används för att tillverka Kymriah har begränsade och korta avsnitt med genetisk information som är identiska med hiv kan en del kommersiellt tillgängliga tester av hiv-nukleinsyra (NAT) ge falskt positiva resultat.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats och kan bero på dimetylsulfoxid (DMSO) och dextran 40 i Kymriah. Alla patienter ska observeras noggrant under infusionsperioden.

Långtidsuppföljning

Patienter förväntas delta i en registerstudie för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten av Kymriah.

Natrium- och kaliuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 24,3 till 121,5 mg natrium per dos, motsvarande 1 till 6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med tisagenlecleucel vare sig i den pediatrika eller vuxna populationen. Samtidig administrering av läkemedel som är kända för att hämma T-cellsfunktion har inte formellt studerats. Administrering av steroider i lågdos enligt behandlingsalgoritmen för cytokinfrisättningssyndrom påverkar inte celltillväxten eller persistens hos CAR-T cellerna. Samtidig administrering av läkemedel kända för att stimulera T-cellsfunktionen har inte studerats och effekterna är okända.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande vacciner under eller efter behandling med Kymriah har inte studerats. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Kymriah behandling och fram till immunologisk återhämtning efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska graviditetstestas innan behandling med Kymriah påbörjas.

Se beskrivningsinformationen för lymfocytreducerande kemoterapi för information om behovet av effektiva preventivmedel hos patienter som behandlas med lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns otillräckliga exponeringsdata för att kunna ge en rekommendation om hur lång tid efter behandling med Kymriah preventivmedel ska användas.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tisagenlecleucel hos gravida kvinnor. Inga djurstudier har utförts med tisagenlecleucel för att utvärdera om det kan orsaka fosterskada när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om tisagenlecleucel kan överföras till fostret via placenta och därigenom orsaka fetaltotoxicitet, inklusive B-cell lymfocytopeni. Kymriah rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Gravida kvinnor ska informeras om de potentiella riskerna för fostret. Graviditet efter behandling med Kymriah ska diskuteras med behandlande läkare. Gravida kvinnor som har fått Kymriah kan ha hypogammaglobulinemi. Analys av immunglobulinnivåerna är indicerat hos nyfödda barn vars mödrar behandlats med Kymriah.

Amning

Det är okänt om tisagenlekleucel-celler utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Kvinnor som ammar ska informeras om de potentiella riskerna för barn som ammas.

Efter administrering av Kymriah ska eventuell amning diskuteras med behandlade läkare.

Fertilitet

Det finns inga data om Kymriahs effekt på fertiliteten. Effekten av Kymriah på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kymriah har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för neurologiska biverkningar, såsom förändrad psykisk status eller krampanfall, löper patienter som får Kymriah risk för förändrad eller nedsatt medvetandegrad eller koordination och måste avstå från att köra eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner under 8 veckor efter Kymriah-infusionen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsbedömningen baserades på totalt 424 patienter (hos barn och unga vuxna med B-ALL, DLBCL och FL) som fick Kymriah i tre pivotala, multicenter, kliniska studier.

B-ALL

De biverkningar som redovisas i detta avsnitt har beskrivits hos 212 patienter som fick Kymriah-infusion i den pivotala kliniska studien CCTL019B2202 och i de understödjande studierna CCTL019B2205J och CCTL019B2001X.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var cytokinfrisättningssyndrom (75 %), infektioner (70 %), hypogammaglobulinemi (49 %), pyrexia (43 %) och minskad aptit (28 %).

De vanligaste hematologiska laboratorieavvikelseerna var minskat antal vita blodkroppar (100 %), minskat hemoglobinvärde (99 %), minskat antal neutrofiler (98 %), lymfocyter (98 %) och trombocyter (95 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 rapporterades hos 86 % av patienterna. Den vanligaste icke-hematologiska biverkningen av grad 3 och 4 var cytokinfrisättningssyndrom (37 %).

De vanligaste hematologiska biverkningarna av grad 3 och 4 var minskat antal vita blodkroppar (97 %), lymfocyter (94 %), neutrofiler (96 %) och trombocyter (70 %) samt minskat hemoglobinvärde (46 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 inträffade oftare under de första 8 veckorna efter infusionen (78 % av patienterna) än när det gått mer än 8 veckor efter infusionen (49 % av patienterna).

DLBCL

De biverkningar som redovisas i detta avsnitt har beskrivits hos 115 patienter som fick Kymriah-infusion i en global, internationell multicenterstudie, d.v.s. den pågående pivotala kliniska studien CCTL019C2201.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var cytokinfrisättningssyndrom (57 %), infektioner (58 %), pyrexia (35 %), diarré (31 %), illamående (29 %), trötthet (27 %) och hypotoni (25 %).

De vanligaste hematologiska laboratorieavvikelserna var minskat antal lymfocyter (100 %), minskat antal vita blodkroppar (99 %), minskat hemoglobinvärde (99 %), minskat antal neutrofiler (97 %) och trombocyter (95 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 rapporterades hos 88 % av patienterna. De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 och 4 var infektioner (34 %) och cytokinfrisättningssyndrom (23 %).

De vanligaste (>25 %) hematologiska biverkningarna av grad 3 och 4 var minskat antal lymfocyter (95 %), neutrofiler (82 %) och vita blodkroppar (78 %) samt minskat hemoglobinvärde (59 %) och trombocytantal (56 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 inträffade oftare under de första 8 veckorna efter infusionen (82 %) än när det gått mer än 8 veckor efter infusionen (48 %).

FL

De biverkningar som redovisas i detta avsnitt har karakteriserats hos 97 patienter som fick infusion av Kymriah i en global, internationell multicenterstudie, dvs. den pågående pivotala kliniska studien CCTL019E2202.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna (>25 %) var cytokinfrisättningssyndrom (50 %), infektioner (50 %) och huvudvärk (26 %).

De vanligaste hematologiska laboratorieavvikelserna var minskat hemoglobinvärde (94 %), minskat antal lymfocyter (92 %), vita blodkroppar (91 %), neutrofiler (89 %) och trombocyter (89 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 rapporterades hos 75 % av patienterna. De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 och 4 var infektioner (16 %).

De vanligaste (>25 %) hematologiska biverkningarna av grad 3 och 4 var minskat antal lymfocyter (87 %), vita blodkroppar (74 %), neutrofiler (71 %), trombocyter (26 %) och minskat hemoglobinvärde (25 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 inträffade oftare under de första 8 veckorna efter infusionen (70 %) än när det gått mer än 8 veckor efter infusionen (40 %).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som beskrivs i detta avsnitt har observerats hos 79, 115 och 97 patienter i de pågående pivotala kliniska multicenterstudierna (CCTL019B2202, CCTL019C2201 och CCTL019E2202) samt hos 64 och 69 patienter i de understödjande studierna (CCTL019B2205J och CCTL019B2001X), och i rapporteringen efter godkännandet för försäljning. Biverkningar (tabell 1) redovisas per organklass i enlighet med MedDRA-systemet. Inom varje organklass rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först, enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar

Infektioner och infestationer¹⁾	
Mycket vanliga:	Infektioner – ej specificerad patogen, virusinfektioner, bakteriella infektioner
Vanliga:	Svampinfektioner
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	
Sällsynta:	Sekundär malignitet av T-cellsursprung
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni
Vanliga:	Leukopeni, pancytopeni, koagulopati, lymfopeni
Mindre vanliga:	B-cells aplasi
Immunsystemet	
Mycket vanliga:	Cytokinfrisättningssyndrom, hypogammaglobulinemi ²⁾
Vanliga:	Infusionsrelaterad reaktion, transplanterat-mot-värdsjukdom ³⁾ , hemofagocyterande lymfohistiocytos
Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Nedsatt aptit, hypokalemi, hypofosfatemi
Vanliga:	Hypomagnesemi, hypoalbuminemi ⁴⁾ , hyperglykemi, hyponatremi, hyperurikemi ⁵⁾ , hyperkalcemi, tumörlyssyndrom, hyperkalemi, hyperfosfatemi ⁶⁾ , hypernatremi, hyperferritinemi ⁷⁾ , hypokalcemi
Mindre vanliga	Hypermagnesemi
Psykiska störningar	
Vanliga:	Ångest, delirium ⁸⁾ , sömnrubbing ⁹⁾
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk ¹⁰⁾ , encefalopati ¹¹⁾
Vanliga:	Yrsel ¹²⁾ , periferneuropati ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , motoriskdysfunktion ¹⁵⁾ , krampanfall ¹⁶⁾ , immuncellsassocierad neurotoxicitet (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)** ¹⁷⁾ , neuralgi ¹⁸⁾
Mindre vanliga:	Ischemisk cerebral infarkt, ataxi ¹⁹⁾
Ingen känd frekvens:	Neurotoxicitet
Ögon	
Vanliga:	Synnedsättning ²⁰⁾
Hjärtat	
Mycket vanliga:	Takykardi ²¹⁾
Vanliga:	Hjärtsvikt ²²⁾ , hjärtstopp, förmaksflimmer
Mindre vanliga:	Ventrikulära extraslag
Blodkärl	
Mycket vanliga:	Blödning ²³⁾ , hypotoni ²⁴⁾ , hypertoni
Vanliga:	Trombos ²⁵⁾ , kapillärläckagesyndrom
Mindre vanliga:	Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Hosta ²⁶⁾ , dyspne ²⁷⁾ , hypoxi
Vanliga:	Orofaryngeal smärta ²⁸⁾ , lungödem ²⁹⁾ , nästäppa, vätska i lungsäcken, takypné
Mindre vanliga:	Andnödssyndrom, lunginfiltration
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärta ³⁰⁾
Vanliga:	Stomatit, utspänd buk, muntorrhet, ascites
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Hudutslag ³¹⁾
Vanliga:	Pruritus, erytem, hyperhidros, nattliga svettningar

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, muskuloskeletal smärta ³²⁾
Vanliga:	Myalgi
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga:	Akut njurskada ³³⁾
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Pyrexia, trötthet ³⁴⁾ , ödem ³⁵⁾ , smärta ³⁶⁾
Vanliga:	Influensaliknande sjukdom, asteni, multiorgansvikt, frossa
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Minskat antal lymfocyter*, minskat antal vita blodkroppar*, minskat hemoglobinvärde*, minskat antal neutrofiler*, minskat antal trombocyter*, förhöjda leverenzym ³⁷⁾
Vanliga:	Förhöjt blodbilirubin, viktnedgång, minskad mängd fibrinogen i blodet, förhöjt INR (international normalised ratio), förhöjd fibrin D dimer, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd protrombintid
1)	Infektioner och infestationer är klassificerade enligt den näst högsta nivån i MedDRA (high-level group terms).
2)	Hypogammaglobulinemi omfattar sänkt nivå av immunglobulin A i blodet, sänkt immunglobulin G i blodet, sänkt immunglobulin M i blodet, hypogammaglobulinemi, immunbrist, variabel immunbrist samt sänkt nivå av immunglobuliner.
3)	Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) omfattar GvHD, GvHD i mag-tarmkanalen, GvHD i hud
4)	Hypoalbuminemi omfattar sänkt nivå av albumin i blodet, hypoalbuminemi
5)	Hyperurikemi omfattar ökad urinsyra i blodet, hyperurikemi
6)	Hyperfosfatemi omfattar ökning av fosfor i blodet, hyperfosfatemi
7)	Hyperferritinemi omfattar hyperferritinemi, förhöjt serumferritin
8)	Delirium omfattar agitation, delirium, hallucinationer, visuella hallucinationer, irritabilitet och rastlöshet.
9)	Sömnrubbing omfattar insomni, mardrömmar och sömnrubbing.
10)	Huvudvärk omfattar huvudvärk och migrän.
11)	Encefalopati omfattar automatism, kognitiva störningar, förvirringstillstånd, sänkt medvetandegrad, uppmärksamhetsstörning, encefalopati, letargi, försämrat minne, förändrad mental status, metabol encefalopati, somnolens och onormala tankar. Encefalopati är ett dominerande kännetecken för immuncellsassocierad neurotoxicitet (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) tillsammans med andra symtom.
12)	Yrsel omfattar yrsel, presynkope och synkope.
13)	Perifer neuropati omfattar dysestesi, hyperestesi, hypoestesi, perifer neuropati, parestesi och perifer sensorisk neuropati.
14)	Tremor omfattar dyskinesi och tremor.
15)	Motorisk dysfunktion omfattar muskelkramper, muskelsammandragningar, myoklonus och myopati.
16)	Krampanfall omfattar generaliserade tonisk-kloniska anfall, krampanfall och status epilepticus.
17)	Talstörningar omfattar afasi, dysartri och talstörningar.
18)	Neuralgi omfattar neuralgi och ischias.
19)	Ataxi omfattar ataxi och dysmetri.
20)	Synnedstättning omfattar dimsyn och synnedstättning.
21)	Takykardi omfattar sinus takykardi, supraventrikulär takykardi, takykardi.
22)	Hjärtsvikt omfattar hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion och högerkammardysfunktion.

23)	Blödning omfattar anal blödning, blod blåsor, förekomst av blod i urinen, blödning vid kateteringången, hjärnblödning, subkonjunktival blödning, kontusioner, hemorragisk cystit, disseminerad intravasal koagulation, blödande magsår i tolvfingertarmen, ekkymos, näsblödning, ögonkontusion, blödning i mag-tarmkanal, blödande tandkött, hemartros, blodkräkningar, gastrointestinal blödning, hematom, blod i urinen, blodupphostning, riklig mensblödning, hematom vid injektionsstället, mellanblödning, blödning i tjocktarmen, blödning i läppen, blodfärgad avföring, munblödning, slemhinneblödning, blodblåsa i munnen, periorbitalt hematom, peritonealt hematom, petekier, faryngeal blödning, blödning efter procedur, lungblödning, hudblödning, rektal blödning, näthinneblödning, blödning på stomiplatsen, subkutant hematom, subduralt hematom, subdural blödning, blödande tandhåla, blödning i trakea, traumatiskt hematom, tumörblödning, övre gastrointestinal blödning och vaginal blödning.
24)	Hypotoni omfattar hypotoni och blodtrycksfall.
25)	Trombos omfattar djup ventrombos, emboli, lungembolis, trombos, vena cava trombos och ventrombos.
26)	Hosta omfattar hosta, produktiv hosta och symptom från övre luftvägarna.
27)	Dyspné omfattar akut andningssvikt, dyspné, ansträngningsdyspné, andnöd och andningssvikt.
28)	Orofaryngeal smärta omfattar smärta i munnen och svalget.
29)	Lungödem omfattar akut lungödem och lungödem.
30)	Buksmärta omfattar obehagskänsla i buken, buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken och gastrointestinal smärta.
31)	Hudutslag omfattar dermatit, acneiform dermatit, kontaktdermatit, hudutslag, makulopapulärt utslag, papulärt utslag och kliande utslag (pruritus).
32)	Muskuloskeletal smärta omfattar ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta.
33)	Akut njurskada omfattar akut njurskada, anuri, azotemi, onormalt blodkreatinin, förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt urea i blodet, njursvikt, renal tubulär dysfunktion och renal tubulär nekros.
34)	Trötthet omfattar trötthet och sjukdomskänsla (malaise).
35)	Ödem omfattar svullnad i ansiktet, vätskeretention, generellt ödem, hypervolemi, lokalt ödem, perifert ödem, periorbitalt ödem och perifera ödem.
36)	Smärta omfattar smärta och smärta i extremitet.
37)	Förhöjda leverenzym omfattar förhöjt alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, alkaliskt fosfat i blodet, leverenzym och förhöjda transaminaser.
*	Frekvensen är baserad på laboratorievärden. Endast det sämsta värde som observerats efter baseline för patienten räknas.
**	Förkortas till ICANS. Symtom eller tecken kan vara progressive och kan inkludera afasi, förändrad medvetandegrad, försämring av kognitiva förmågor, motorisk svaghet, krampanfall och cerebralt ödem.

Beskrivning av valda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

I de kliniska studierna på barn och unga vuxna med B-ALL (N=212), rapporterades cytokinfrisättningssyndrom hos 75 % av patienterna (37 % med grad 3 eller 4; 0,5 % [1 patient] med dödlig utgång).

I den pågående kliniska studien på DLBCL (N=115) rapporterades cytokinfrisättningssyndrom hos 57 % av patienterna (23 % med grad 3 eller 4).

I den pågående studien på FL (N=97) rapporterades cytokinfrisättningssyndrom hos 50 % av patienterna. Inga händelser av grad 3 eller 4 rapporterades.

Cytokinfrisättningssyndrom graderades enligt Penn-kriterier i de pediatrika och unga vuxna B-ALL och DLBCL studierna enligt följande: Grad 1: milda reaktioner, reaktioner som kräver understödande vård; Grad 2: måttliga reaktioner, reaktioner som kräver intravenösa behandlingar; Grad 3: allvarliga

reaktioner, reaktioner som kräver lågdos vasopressorer eller kompletterande syre; Grad 4: livshotande reaktioner, reaktioner som kräver högdos vasopressorer eller intubation; Grad 5: dödsfall.

Cytokinfrysättningssyndrom graderades enligt Lee-kriterier i FL studien enligt följande: Grad 1: milda generella symtom som kräver symtomatisk behandling; Grad 2: symtom som kräver måttlig intervention som tillskott av syrgas med lågt flöde eller lågdos vasopressor, Grad 3: symtom som kräver aggressiv intervention såsom tillskott av syrgas med högt flöde och högdos vasopressor, Grad 4: livshotande symtom som kräver intubering, Grad 5: dödsfall.

Information om den kliniska behandlingen av cytokinfrysättningssyndrom finns i avsnitt 4.4.

Infektioner och febril neutropeni

Svåra infektioner (grad 3 och högre), som kan vara livshotande eller dödliga, inträffade hos 36 % av patienterna med B-ALL efter Kymriah-infusionen. Total incidens (alla grader) var 70 % (ospecificerad 55 %, virus 31 %, bakterier 24 % och svamp 12 %) (se avsnitt 4.4). 41 % av patienterna fick någon typ av infektion inom 8 veckor efter Kymriah-infusionen.

Svåra infektioner (grad 3 och högre), som kan vara livshotande eller dödliga inträffade hos 34 % av patienterna med DLBCL. Total incidens (alla grader) var 58 % (ospecificerad 48 %, bakterier 15 %, svamp 11 % och virus 11 %) (se avsnitt 4.4). 37 % av patienterna fick någon typ av infektion inom 8 veckor.

Svåra infektioner (grad 3 och 4) inträffade hos 16 % av patienterna med FL. Total incidens (alla grader) var 50 % (ospecificerad 36 %, virus 17 %, bakteriell 6 % och svamp 2 %) (se avsnitt 4.4). 19 % av patienterna fick någon typ av infektion inom 8 veckor.

Allvarlig febril neutropeni (grad 3 eller 4) observerades hos 26 % av pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL, hos 17 % av patienterna med DLBCL och hos 12 % av patienterna med FL. Se avsnitt 4.4 för information om hantering av febril neutropeni före och efter Kymriah-infusion.

Långvariga cytopenier

Cytopenier är mycket vanliga på grund av tidigare kemoterapi och Kymriah-behandling

Alla pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL fick cytopeni av grad 3 eller 4 vid någon tidpunkt efter Kymriah infusion. Grad 3 och 4 cytopenier som kvarstod vid dag 28 efter Kymriah infusion baserat på laboratorieresultat inkluderade minskat antal vita blodkroppar (50 %), neutrofiler (56 %), lymfocyter (43 %) trombocyter (32 %) och minskat hemoglobinvärde (11 %).

Alla vuxna patienter med DLBCL hade cytopenier av grad 3 och 4 vid någon tidpunkt efter Kymriah infusion. Grad 3 och 4 cytopenier som kvarstod vid dag 28, baserat på laboratorieresultat inkluderade minskat antal trombocyter (39 %), lymfocyter (29 %), neutrofiler (25 %), vita blodkroppar (21 %) och minskat hemoglobinvärde (14 %).

Hos vuxna patienter med FL hade 99 % cytopenier av grad 3 eller 4 vid någon tidpunkt efter Kymriah infusion. Grad 3 och 4 cytopenier som kvarstod vid dag 28, baserat på laboratorieresultat inkluderade minskat antal lymfocyter (23 %), trombocyter (17 %), neutrofiler (16 %), vita blodkroppar (13 %) och minskat hemoglobinvärde (3 %).

Neurologiska biverkningar

Flertalet neurotoxiska biverkningar inträffade inom 8 veckor efter infusionen och var övergående.

Hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL sågs allvarliga neurologiska biverkningar inklusive symtom på encefalopati och/eller delirium hos 32 % av patienterna (10 % av grad 3 eller 4) inom 8 veckor efter infusionen med Kymriah. Hos DLBCL-patienter sågs symtom på encefalopati och/eller delirium hos 20 % av patienterna (11 % av grad 3 eller 4) inom 8 veckor efter infusionen med Kymriah. Hos patienter med FL sågs dessa hos 9 % av patienterna (1 % av grad 3 eller 4) inom

8 veckor efter infusion av Kymriah. Immuncellsassocierad neurotoxicitet (ICANS) inträffade hos 4 % av patienterna med FL (1 % grad 3 eller 4), alla händelser inträffade inom 8 veckor efter Kymriah infusion.

För klinisk behandling av neurologiska biverkningar, se avsnitt 4.4.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi rapporterades hos 49 % av patienterna som behandlats med Kymriah för r/r ALL, 17 % av patienterna med r/r DLBCL och 17 % av patienterna med r/r FL.

Gravida kvinnor som har fått Kymriah kan ha hypogammaglobulinemi. Nivåerna av immunglobulin ska utvärderas hos nyfödda till mödrar som behandlats med Kymriah.

Immunogenicitet

I kliniska studier mättes den humorala immunogeniciteten hos tisagenlecleucel genom mätning av anti-murina CAR19-antikroppar (anti-mCAR19) i serum före och efter administrering. Majoriteten av patienterna var positiva för anti-mCAR19 antikroppar före administrering bland pediatrika och unga vuxna patienter med ALL (B2202, B2205J, B2001X, 84,0 %), vuxna patienter med DLBCL (C2201, 93,9 %) och vuxna patienter med FL (E2202, 66,0 %).

Behandlingsinducerade anti-mCAR19 antikroppar hittades hos 40,5 % av pediatrika och unga vuxna patienter med ALL (B2202), 8,7 % av vuxna patienter med DLBCL och 28,7 % av vuxna patienter med FL. Redan existerande och behandlingsinducerade antikroppar hade ingen inverkan på den kliniska responsen eller på expansion och persistens för tisagenlecleucel. Det finns inga bevis för att förekomsten av redan existerande och behandlingsinducerade anti-mCAR19 antikroppar påverkar säkerheten eller effekten av Kymriah.

T-cells immunogent svar observerades inte hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL, vuxna patienter med r/r DLBCL och vuxna patienter med FL.

Pediatrik population

Säkerheten av tisagenlecleucel hos pediatrika patienter från 3 års ålder med r/r B-ALL utvärderades hos 212 patienter i den pivotala studien B2202 och de stödjande studierna B2205J och B2201X där majoriteten av patienterna (81 %) var under 18 år (65/79 i B2202, 54/64 i B2205J och 52/69 i B2001X). Frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos pediatrika patienter återspeglas i "Sammanfattning av säkerhetsprofilen" och i tabell 1 ovan.

Säkerheten av tisagenlecleucel hos pediatrika patienter under 3 års ålder med r/r B-ALL utvärderades i observationsstudien B2401 (n=43) där den övergripande erfarenheten av säkerheten generellt överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för tisagenlecleucel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har inte rapporterats.

I händelse av överdosering är den potentiella risken en ökad sannolikhet för att utveckla CRS, inklusive allvarlig CRS. Se avsnitt 4.2 för noggrann övervakning, se avsnitt 4.4 för symtom och hantering av CRS.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XL04.

Verkningsmekanism

Tisagenlecleucel är en autolog immuncellulär cancerbehandling som innebär att patientens egna T-celler omprogrammeras med en transgen som kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) så att dessa kan känna igen och eliminera CD19-uttryckande celler. CAR består av ett murint antikroppsfragment i enkelkedja, som känner igen CD19 och fusioneras med intracellulära signaldomäner från 4-1BB (CD137) och CD3 zeta. CD3 zeta-komponenten är avgörande för initiering av T-cellsaktivering och antitumoral aktivitet, medan 4-1BB ökar celltillväxt och persistens av tisagenlecleucel. När CAR binds till CD19-uttryckande celler överför den en signal som förstärker expansion av T-celler, samt persistens av tisagenlecleucel.

Klinisk effekt och säkerhet

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Säkerheten och effekten för Kymriah hos pediatrika och unga vuxna patienter upp till och med 25 års ålder med recidiverande eller refraktär B-ALL har utvärderats hos totalt 203 patienter i en pivotal (B2202, N=79) och två stödjande (B2205J, N=64 och B2101J, N=60) öppna enarmade fas I/II studier. Före eller under inklusion i studien genomgick alla patienter leukaferes och produkterna från denna samlades in för frysförvaring.

Den pivotala studien B2202 (ELIANA) är en multicenter, enarmad, fas II studie hos pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande/refraktär B-ALL. Av 97 inkluderade patienter i huvudkohorten fick 79 infusion av Kymriah, för 8 patienter (8 %) kunde Kymriah inte tillverkas. Orsaker till att patienter avbröt studien innan infusion av Kymriah inkluderade dödsfall (n=7, 7 %) eller biverkningar (n=3, 3 %) i väntan på tillverkning av Kymriah i den kliniska studien. Mediantiden för uppföljning i studien, definierad som tiden från infusion av Kymriah till datumet för slutförande eller avbrytande av uppföljningen före sista datum för datainsamling (cut-off) var 28,5 månader (intervall: 0,4-65,5). Mediantiden från infusion av Kymriah till sista datum för datainsamling var 79,4 månader (intervall: 59,7-90,3).

Viktig information om utgångsvärden för patienter som skrevs in i studien och patienter som fick infusion redovisas i tabell 2. Majoriteten av patienterna (69/79, 87 %) fick överbryggande behandling i väntan på Kymriah. Totalt 76 av 79 patienter (96 %) som fick Kymriah-infusionen fick även lymfocytreducerande kemoterapi efter rekrytering och före infusion av en engångsdos Kymriah (se avsnitt 4.2 för konditionering före behandling (lymfocytreducerande kemoterapi)).

Tabell 2 Studie B2202: Utgångsvärden för den patientpopulation som inkluderades i studien och den population som infunderades

	Inkluderade N=97 n (%)	Infunderade N=79 n (%)
Ålder (år)		
Medelvärde (standardavvikelse)	12 (5,48)	12 (5,38)
Median (minimum – maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Ålderskategori (år)- n (%)		
<10 år	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 år och <18 år	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 år	17 (17,5)	14 (17,7)
Kön - n (%)		
Man	54 (55,7)	45 (57,0)
Kvinna	43 (44,3)	34 (43)
Sjukdomstillstånd - n (%)		
Primär refraktär ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Recidiverande sjukdom ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Tidigare stamcellstransplantation - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primär refraktär: Aldrig uppnått morfologiskt komplett remission innan studien;		
² Recidiverande sjukdom: Minst ett återfall innan studien		

Effekten fastställdes grundat på det primära effektmåttet total remissionsfrekvens (overall remission rate, ORR) vilket inkluderar komplett remission (CR) eller komplett remission med inkomplett återhämtning av blodvärden (CRi) som bästa svar inom 3 månader efter infusionen bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC), samt sekundära effektmått omfattande remissionens varaktighet (duration of remission, DOR) och andelen patienter som uppnådde CR eller CRi med minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD) <0,01 % analyserat med flödescytometri (MRD-negativa). Effekterresultat från denna studie redovisas i tabell 3. ORR var konsekvent i samtliga undergrupper. Åtta patienter (10,1 %) som uppnådde CR/CRi efter Kymriah-infusionen gick vidare till hematopoetisk stamcellstransplantation medan de var i remission. Av dessa gick 6 av patienter (7,6 %) vidare till transplantation inom de första 6 månaderna efter infusionen medan de var i remission. Kymriah administrerades vid en för Kymriah kvalificerad klinik i slutet och öppenvård.

Tabell 3 Studie B2202: Effektnätresultat hos pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande/refraktär akut lymfatisk B-cellsleukemi

Primärt effektmått	Inkluderade patienter N=97	Infunderade patienter N=79
Total remissionsfrekvens (ORR) inom 3 månader^{1,2}, n (%) 95 % KI	65 (67,0) (56,7; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Huvudsakligt sekundärt effektmått	N=97	N=79
CR eller CRi med MRD-negativ benmärg ^{5,6} , n (%) 95 % KI	64 (66,0) (55,7; 75,3) P<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Remissionens varaktighet (DOR)⁷	N=66	N=66
% sannolikhet för fortsatt remission vid 12 månader	67,4	67,4
% sannolikhet för fortsatt remission vid 30 månader	56,2	56,2
Median (månader) (95 % KI)	46,8 (17,8; NE ⁹)	46,8 (17,8; NE)
Övrigt sekundärt effektmått	N=97	N=79
Total överlevnad (OS) ⁸		
% sannolikhet för överlevnad vid 36 månader	52,8	63,5
Median (månader) (95 % KI)	47,9 (19,4; NE)	Ej uppnådd (45,6; NE)
¹ Kräver att remission varat i minst 28 dagar utan klinisk evidens på recidiv. ² Nominellt ensidigt exakt p-värde baserat på H0: ORR ≤20 % vs. Ha: ORR >20 %. ³ CR (komplett remission) definierades som <5 % blaster i benmärgen, cirkulerande blaster i blodet <1 %, inga tecken på extramedullär sjukdom, samt fullständig återhämtning av perifera blodvärden (trombocyter >100 000/μl och absolut neutrofilantal [ANC] >1 000/μl) utan blodtransfusion. ⁴ CRi (komplett remission med inkomplett återhämtning av blodvärden) definierades som <5 % blaster i benmärgen, cirkulerande blaster i blodet ska vara <1 %, inga tecken på extramedullär sjukdom, utan fullständig återhämtning av perifera blodvärden med eller utan blodtransfusion. ⁵ MRD-negativ (minimal kvarvarande sjukdom) definierades som MRD <0,01 % uppmätt med flödescytometri. ⁶ Nominellt ensidigt exakt p-värde baserat på H0: Frekvensen för MRD-negativ remission ≤15 % vs. Ha: >15 %. ⁷ DOR definierades som tid från uppnådd CR eller CRi till recidiv eller död på grund av den underliggande indikationen, vilket som inträffade först (N=66). En patient uppnådde remission efter månad 3. ⁸ OS definierades som tiden från datum för infusion av Kymriah till datum för dödsfall oavsett orsak för infunderade patienter och från tiden för inklusion till tiden till dödsfall oavsett orsak för inkluderade patienter. ⁹ Kan ej beräknas		

Den understöjande studien B2205J (ENSIGN) var en multicenter, enarmad fas II studie på pediatrika och unga vuxna patienter med r/r B-ALL. Studien hade liknande studiedesign och inkluderade patientpopulationer jämförbara med den pivotala studien B2202. Den huvudsakliga skillnaden mellan de två studierna var definitionen av det primära effektmåttet ORR, som mättes inom 6 månader efter infusion av Kymriah i studie B2205J jämfört med 3 månader i den pivotala studien. Av 75 inkluderade patienter fick 64 infusion av Kymriah, för 5 patienter (6,7 %) kunde Kymriah inte tillverkas och 6 patienter (8,0 %) avled i väntan på tillverkning av Kymriah i den kliniska studien. Medianlängden för uppföljning i studien, definierad som tiden från infusion av Kymriah till datumet för slutförande eller avbrytande av uppföljningen före sista datum för datainsamling i de finala analyserna var 12,2 månader (intervall: 0,4-49,3). Mediantiden från infusion av Kymriah till sista datum för datainsamling var 31,7 månader (intervall: 17,6-56,0).

Hos de patienter som infunderades var åldern i median 12,5 år (intervall: 3 till 25), 34 (53,1 %) var av kvinnligt kön och 30 (46,9 %) av manligt, 10,9 % hade primär refraktär sjukdom, 89,1 % hade

recidiverande sjukdom och 43,8 % av patienterna hade genomgått minst en hematopoetisk stamcellstransplantation. Sjukdomskaraktäristika vid studiestart var liknande hos de patienter som inkluderades med avseende på ålder (medianålder 13,0 år, intervall: 3 till 25), kön (46,7 % kvinnligt och 53,3 % manligt), primärt återfall (10,7 %) och tidigare transplantationshistorik (42,7 %). Majoriteten av de infunderade patienterna (57/64; 89,1 %) fick överbryggande kemoterapi i väntan på Kymriah. Totalt 60 av 64 patienter (93,8 %) som fick infusion av Kymriah fick även lymfocytreducerande kemoterapi efter inklusion i studien och före infusion av en engångsdos av Kymriah.

Effekten fastställdes grundat på det primära effektmåttet ORR samt sekundära effektmått som inkluderade DOR och OS. Det primära effektmåttet ORR inkluderade bästa svar som CR och CRi bibehållet i minst 28 dagar inom 6 månader efter infusion bedömt av en IRC. Sekundära effektmått inkluderade DOR, andelen patienter som uppnådde CR eller CRi med MRD-negativ sjukdomsstatus, och OS. Hos patienter som infunderades påvisades ORR hos 45 patienter (70,3 %; 59,4 % CR och 10,9 % CRi). CR/CRi med MRD-negativ benmärg rapporterades hos 43 patienter (67,2 %). Median DOR uppnåddes ej och sannolikhet för fortsatt remission vid 12 månader var 70,5 %. Sannolikheten för överlevnad vid 24 månader var 54,7 % och OS i median beräknades till 29,9 månader (95 % KI: 15,1; 42,4). OS resultaten bekräftades i en uppdaterad OS analys (dvs. median OS 29,9 månader [95 %KI: 15,2; NE (not estimable, kan ej beräknas)] med 57,6 % sannolikhet för överlevnad vid 24 månader; vid en uppföljning av OS i median på 25,9 månader) som inkluderade patienter som övergått till en separat studie för långtidsuppföljning. Sju patienter (10,9 %) som uppnådde CR/CRi efter infusion av Kymriah gick vidare till hematopoetisk stamcellstransplantation medan de var i remission under studien. Av dessa gick 5 av patienterna (7,8 %) vidare till transplantation inom de första 6 månaderna efter infusionen. Effekteresultat som rapporterades för de rekryterade patienterna (n=75) visar en ORR på 60,0 % (50,7 % CR och 9,3 % CRi; 57,3 % med MRD-negativ benmärg). Den rapporterade totala överlevnaden i populationen som inkluderades i studien överensstämmer med den infunderade populationen.

Särskilda populationer

Inga skillnader i effekt eller säkerhet observerades mellan olika åldersundergrupper.

Patienter med aktiv CNS-leukemi

Tre av fyra patienter med aktiv CNS leukemi (d.v.s. CNS-3) som inkluderades i studie B2101J fick cytokinfrisättningssyndrom (Grad 2-4) och övergående neurologiska abnormiteter (Grad 1-3) som avtog inom 1-3 månader efter infusion. En patient avled på grund av sjukdomsprogression och de återstående tre patienterna uppnådde ett CR eller CRi och lever fortfarande 1,5-2 år efter infusionen.

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Säkerheten och effekten för Kymriah hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom som fick ≥ 2 linjers behandling med kemoterapi, inkluderande rituximab och antracyklin, eller återfall efter autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har undersökts i den multicenter, öppna, pivotala, enarmade fas II studien C2201 (JULIET). Patienter med T-cells rikt/histiocyt-rikt storcelligt B-cellslymfom (THRBCL), primärt kutant storcelligt B-cellslymfom, primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL), EBV-positivt DLBCL hos äldre, Richter transformation och Burkitts lymfom inkluderades inte i studie C2201.

Av de 167 patienter som inkluderades i studie C2201 fick 115 patienter infusion med Kymriah. Cirka 31 % av patienterna avbröt studien innan administrering av Kymriah. För 13 patienter (8 %) kunde Kymriah inte tillverkas. Andra orsaker till avbrott före Kymriah-infusionen inkluderade dödsfall (n=16; 10 %), läkarens beslut/progression av primärsjukdomen (n=16; 10 %), patientens beslut (n=2; 1 %), protokollavvikelse (n=1, 1 %) eller biverkningar (n=4; 2 %) i väntan på tillverkning av Kymriah i den kliniska studien. Medianlängden för uppföljning i studien, definierad som tiden från infusion av Kymriah till datumet för slutförande eller avbrytande av uppföljningen före sista datum för datainsamling (cut-off) i den finala analysen var 7,7 månader (intervall: 0,4-61,0). Mediantiden från infusion av Kymriah till sista datum för datainsamling i den finala analysen var 74,3 månader (intervall: 58,1-86,6).

Viktig information om utgångsvärden för patienter som skrevs in i studien och patienter som fick infusion redovisas i tabell 4. Före eller under inskrivning i studien genomgick alla patienter leukaferes varvid startmaterial samlades in och frysförvarades. Majoriteten av patienterna (103/115, 90 %) fick överbryggande behandling i väntan på Kymriah för sjukdomsstabilisering. Valet av överbryggande behandling och behandlingsdurationen var upp till den enskilde läkaren. 107/115 patienter (93 %) fick lymfocytreducerande kemoterapi innan infusion av Kymriah. Kymriah gavs som en intravenös engångsinfusion ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-positiva viabla T-celler) på en klinik kvalificerad för att ge Kymriah i slutet eller öppenvård.

Tabell 4 Studie C2201: Utgångsvärden för den patientpopulation som inkluderades i studien och den population som infunderades

	Inkluderade N=167 n (%)	Infunderade N=115 n (%)
Ålder (år)		
Medelvärde (standardavvikelse)	56 (12,9)	54 (13,1)
Median (minimum – maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Ålderskategori (år) - n (%)		
<65 år	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 år	47 (28,1)	26 (22,6)
Kön - n (%)		
Manligt	105 (62,9)	71 (61,7)
Kvinnligt	62 (37,1)	44 (38,3)
Tidigare hematopoetisk stamcellstransplantation (SCT) - n (%)		
Nej	93 (55,7)	59 (51,3)
Ja	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadium III/IV sjukdom vid studiestart - n (%)		
Nej	36 (21,6)	27 (23,5)
Ja	131 (78,4)	88 (76,5)
Antal tidigare linjer av antineoplastisk behandling – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Sjukdomsstatus – n (%)		
Refraktär till sista linjens behandling	98 (58,7)	63 (54,8)
Återfall efter sista linjens behandling	69 (41,3)	52 (45,2)

Effekten av Kymriah utvärderades baserat på det primära effektmåttet bästa totala svarsfrekvens (overall response rate, ORR), vilket inkluderar komplett respons (CR) och partiell respons (PR) bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC), samt sekundära effektmått som innefattade responsens varaktighet (tabell 5).

Tabell 5 Studie C2201: Effektnesultat för vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling

	Inkluderade patienter N=167	Infunderade patienter N=115
Primärt effektmått¹	N=147	N=99
Total responsfrekvens (ORR) (CR+PR)², n (%)	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
95 % KI		
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Respons vid månad 3	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Respons vid månad 6	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Responsens varaktighet (DOR)³	N=54	N=54
Median (månader) (95 % KI)	Ej uppnådd (10,0; NE ⁵)	Ej uppnådd (10,0; NE ⁵)
% sannolikhet för inget recidiv vid 12 månader	63,4	63,4
% sannolikhet för inget recidiv vid 24 månader	60,8	60,8
% sannolikhet för inget recidiv vid 36 månader	60,8	60,8
% sannolikhet för inget recidiv vid 54 månader	60,8	60,8
Övriga sekundära effektmått	N=167	N=115
Total överlevnad (OS) ⁴		
% sannolikhet för överlevnad vid 12 månader	41,0	48,2
% sannolikhet för överlevnad vid 36 månader	29,4	36,6
% sannolikhet för överlevnad vid 60 månader	25,5	31,7
Median (månader) (95 % KI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹ Det primära effektmåttet analyserades för alla patienter vilkas Kymriah tillverkats på Novartis anläggning i USA. ² ORR är andelen patienter med bästa totala svar på CR eller PR baserat på Luganos svarskriterier (Cheson 2014), patienter som inte infunderats tilldelades bästa totala svar=okänt (d.v.s. non-responder). ³ DOR definierades som tid från uppnådd CR eller PR till recidiv eller död på grund av DLBCL, beroende på vilket som inträffade först. ⁴ OS definierades som tiden från datum för Kymriah-infusionen till datum för död av någon orsak (N=115) och tiden från datum för inskrivning i studien till datum för död av någon orsak för inkluderade patienter (N=167). ⁵ Kan ej beräknas.		

Bland de 41 patienter som uppnådde CR hade 16 patienter initialt en övergripande respons som var partiell (PR) vilken övergick till komplett respons (CR) över tid, de flesta patienterna (13/16) uppnådde övergång från PR till CR inom 6 månader efter tisagenlecleucel infusion. ORR var konsekvent i samtliga undergrupper.

Follikulärt lymfom (FL)

Säkerheten och effekten av behandling med Kymriah hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt (r/r) follikulärt lymfom utvärderades i en öppen, multicenter, enarmad fas II studie (E2202, N=97).

Den pivotala studien E2202 (ELARA) inkluderade patienter som var refraktära mot eller recidiverande inom 6 månader efter avslutad andra eller senare linje av systemisk behandling (inklusive en anti-CD20 antikropp och ett alkyliserande läkemedel), recidiverande under eller inom 6 månader efter avslutad behandling med en anti-CD20 antikropp som underhållsbehandling efter minst två behandlingslinjer, eller recidiverande efter autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Patienter med aktiva eller kraftiga infektioner, transformerat lymfom eller andra aggressiva lymfom inklusive patienter med FL grad 3b, patienter som fått allogen HSCT eller patienter med sjukdom med aktivt CNS engagemang exkluderades från studien.

97 patienter av de 98 som inkluderades i studien och genomgick leukaferes, fick infusion med Kymriah. En patient uppnådde komplett respons innan infusion, vilken tillskrevs den tidigare sista linjens behandling. Patienten avbröt studien innan infusion efter läkares beslut. Alla patienter genomgick leukaferes före eller under inklusion i studien och produkterna från dessa samlades in för frysförvaring. Kymriah gavs till alla inkluderade patienter. Mediantiden för uppföljning i studien, definierad som tiden från infusion av Kymriah till datumet för slutförande eller avbrytande av uppföljningen före sista datum för datainsamling var 18,6 månader (intervall: 1,8-29,9). Mediantiden från infusion av Kymriah till sista datum för datainsamling var 20,8 månader (intervall: 14,4-29,9). Studien pågår fortfarande.

94 patienter av de 97 som fick infusion av Kymriah hade mätbar sjukdom vid studiestart enligt en oberoende granskningskommitté (Independent review committee, IRC) och är inkluderade i populationen för effektanalysen (efficacy analysis set, EAS).

Viktig information om utgångsvärden för patienter som inkluderades i studien och för populationen för effektanalysen redovisas i tabell 6. Cirka hälften av patienterna (44/94; 47 %) fick överbryggande behandling för sjukdomsstabilisering mellan leukaferes och administrering av Kymriah. Alla patienter fick lymfocytreducerande kemoterapi. Alla patienter som infunderades fick Kymriah som en intravenös engångsinfusion på en kvalificerad klinik i slutet eller mitten (18 %) vård.

Tabell 6 Studie E2202: Utgångsvärden för den patientpopulation som inkluderades studien och effektanalys populationen (EAS)

	Inkluderade N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Ålder (år)		
Medelvärde (standardavvikelse)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Median (minimum – maximum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Ålderskategori (år) – n (%)		
<65 år	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 år	24 (24,5)	24 (25,5)
Kön – n (%)		
Manligt	65 (66,3)	64 (68,1)
Kvinnligt	33 (33,7)	30 (31,9)
Stadie III/IV sjukdom vid studiestart – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Högt FLIPI score¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Bulkig sjukdom vid baseline² – (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Antal tidigare linjer av antineoplastisk behandling – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Median (minimum – maximum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Sjukdomsstatus – n (%)		
Refraktär till sista linjens behandling	76 (77,6)	74 (78,7)
Återfall efter sista linjens behandling	17 (17,3)	17 (18,1)
Dubbelrefraktär³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Sjukdomsprogress inom 24 månader (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Tidigare hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Tidigare PI3K hämmare – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Infunderade patienter med mätbar sjukdom vid baseline enligt en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC) och är inkluderade i populationen för effektanalysen. ¹ FLIPI inkluderar 5 prognostiska faktorer; FLIPI = summa (där prognostisk faktor = ‘Ja’); Låg: 0-1 uppfyllda kriterier; intermediär: 2 uppfyllda kriterier; hög: 3 eller fler uppfyllda kriterier. ² Bulkig sjukdom definieras enligt IRC som bilddiagnostik som visar nodal eller extranodal tumörmassa som är >7 cm i diameter eller engagemang av minst 3 nodala områden, vardera med en diameter >3 cm. ³ Dubbelrefraktär definieras som patienter som inte svarat eller med recidiv inom 6 månader efter behandling med anti-CD20 och alkylerande läkemedel. ⁴ POD24: patienter med primär refraktär sjukdom eller med sjukdomsprogress inom 24 månader från starten av en första linjes behandling innehållande en anti-CD20 monoklonal antikropp.		

Effekten utvärderades genom det primära effektmåttet komplett responsfrekvens (complete response rate, CRR), registrerat från infusion till sjukdomsprogress eller start av ny behandling. CRR bestämdes av IRC baserat på Lugano klassificerings kriterier (Cheson 2014). Sekundära effektmått innefattade total svarsfrekvens (overall response rate, ORR), responsens varaktighet (duration of response DOR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (overall survival, OS). Tiden från inskrivning i

studien till infusion var i median 46 dagar (intervall: 23 till 127). Den första sjukdomsbedömningen var planerad att utföras 3 månader efter infusion.

Tabell 7 Studie E2202: Effektnesultat hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller fler behandlingslinjer

	Inkluderade patienter N=98	EAS patienter* N=94
Komplett responsfrekvens (CRR)¹, enligt IRC n (%) 95 % KI	67 (68,4) (58,2; 77,4)	65 (69,1) (58,8 ; 78,3)
Total responsfrekvens (ORR)², enligt IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Reponsens varaktighet (DOR)³, enligt IRC	N=84	N=81
Median (månader) (95 % KI)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% sannolikhet för inget recidiv vid 9 månader (95 % KI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
KI=Konfidensintervall, NE=Kan ej beräknas * Infunderade patienter med mätbar sjukdom vid baseline enligt en oberoende granskningskommitté (IRC) och är inkluderade i effektanalysen. ¹ Det primära effektmåttet var CRR per IRC baserat på Lugano svarsriterier (Cheson 2014), definierat som andelen patienter med bästa svar (best overall response, BOR) som komplett respons (CR). Patienter som inte infunderades behandlades som att de inte svarat på behandling (non-responders). ² ORR definierades som andelen patienter med BOR som CR eller partiell respons (PR). Patienter som inte infunderades behandlades som att de inte svarat på behandling (non-responders). ³ DOR definierades som tiden från uppnådd CR eller PR till recidiv eller död på grund av FL, vilket som inträffade först.		

Alla som svarade på behandling uppnådde sitt första svar (CR eller PR) vid första sjukdomsbedömningen efter infusion, vid 3 månader. Av de 65 patienter som uppnådde CR hade 15 patienter (16 %) initialt PR. Majoriteten av patienterna övergick från PR till CR inom 6 månader efter infusion. Ingen patient som fick infusion av Kymriah gick till transplantation under respons (CR eller PR).

Sannolikheten för varaktig respons (DOR) ≥ 9 månader var 76 % (95 % KI: 64,9; 84,3), medan sannolikheten för en patient som uppnådde CR att förbli i respons ≥ 9 månader var 75,9 % (95 % KI: 64,8; 83,9).

Subgruppsanalyser visade en generellt konsekvent CRR över alla undergrupper, inklusive följande prognostiska undergrupper med högrisk: högt FLIPI score (CRR på 63 %), tidigare HSCT (CRR på 66 %), POD24 (CRR på 59 %) och dubbelrefraktära (CRR på 66 %).

Särskilda populationer

Det finns inte tillräckligt med data för att avgöra om det finns skillnader i effekt eller säkerhet mellan olika åldersundergrupper, även om den kliniska nyttan och erfarenheten gällande säkerhet hos äldre patienter med DLBCL och FL över 65 år (23 % och 24,7 % av studiepopulationen för DLBCL respektive FL) var jämförbar med den totala populationen.

Pediatrik population

Studie B2401

En observationsstudie (B2401) genomfördes för att samla in långsiktiga säkerhets- och effektdata hos patienter som infunderats med tisagenlecleucel från registren Center of International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) och European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Studien omfattade 617 (CIBMTR: 570, EBMT: 47) pediatrika och unga vuxna patienter med r/r B-ALL vid tiden för data cut-off. Tillverkning av Kymriah för patienter under

3 års ålder och med låg vikt var genomförbar, 43 patienter (CIBMTR: 40, EBMT: 3) var under 3 år vid tidpunkten för infusion. Mediantiden från infusion av Kymriah till datumet för data cut-off för pediatrika och unga vuxna patienter med r/r B-ALL var 11,8 månader för CIBMTR och 9,0 månader för EBMT.

Hos patienterna under 3 år som inkluderades i effektpopulationen (n=33) rapporterades CR (inklusive CRi) som BOR för 26 patienter (78,8 %) (95 % KI: 61,1; 91,0) och alla 15 patienter i CR (inklusive CRi) med rapporterad MRD-data var MRD-negativa under uppföljning. Den beräknade DOR-frekvensen vid månad 12 var 62,7 % (95 % KI: 35,0; 81,3).

Den övergripande erfarenheten av säkerheten hos patienter under 3 år med r/r B-ALL överensstämde generellt med den kända säkerhetsprofilen för tisagenlecleucel.

Study C2202

En fas II studie på tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) utfördes på 33 infunderade patienter med recidiverande eller refraktärt moget non-Hodgkins B-cellslymfom (NHL) hos barn och unga vuxna. Av de 33 patienter som infunderades med tisagenlecleucel hade 28 patienter (24 patienter i åldrarna 3-17 år och 4 patienter i åldrarna 20-22 år) mätbar sjukdom före infusionen och är inkluderade i effekttalyspopulationen (EAS).

EAS inkluderade patienter med Burkitts lymfom (n=15), diffust storcelligt B-cellslymfom (n=8), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (n=3), oklassificerbart B-cellslymfom (gray zone lymfom n=1) och höggradigt lymfom med MYC och BCL2 rearrangemang (n=1). Bland dessa patienter var medianåldern 14,0 år (intervall: 3 till 22), 9 (32,1 %) var av kvinnligt kön och 19 (67,9 %) av manligt. Antalet tidigare behandlingslinjer i median var 1 (intervall: 1-3), 17,9 % av patienterna hade genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation. Alla patienter utom en (96,4 %) fick överbryggande behandling med kemoterapi i väntan på tisagenlecleucel. Patienterna fick den godkända dosen av tisagenlecleucel för den pediatrika ALL indikationen.

Resultaten i EAS visade en ORR på 32,1 % (95 % KI: 15,9; 52,4) med en CR på 7,1 %. Subgruppsanalyser indikerade en lägre ORR hos patienter med Burkittslymfom (20 %, 95 % KI 4,3; 48,1) jämfört med patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (37,5 %, 95 % KI: 8,5; 75,5) eller andra diagnoser inkluderade i studien (60,0 %, 95 % KI: 14,7; 94,7).

Den övergripande erfarenheten gällande säkerheten med tisagenlecleucel hos pediatrika och unga vuxna patienter med CD19+ r/r moget B-cells NHL i studie C2202 var överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för tisagenlecleucel. Inga nya säkerhetssignaler observerades.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat uppskov för kravet att skicka in studieresultat för Kymriah för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av B-lymfoblastlymfom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter infusion av Kymriah till pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande/refraktär B-ALL, recidiverande/refraktär DLBCL och recidiverande/refraktärt FL, uppvisade vanligtvis tisagenlecleucel en initial snabb expansion följt av ett långsammare bi-exponentiellt avklingande. Hög variabilitet mellan individer var associerat med *in vivo* exponeringsmått (AUC_{0-28d} och C_{max}) över alla indikationer.

Cellkinetik för pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL

En sammanfattning av cellkinetik parametrar för tisagenlecleucel hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL finns i tabell 8 nedan. Den maximala expansionen (C_{max}) var omkring 1,5 gånger högre hos CR/CRi-patienter (n=114) än hos patienter som inte svarade på behandlingen (NR) (n=10) uppmätt med qPCR. Fördröjd och lägre expansion sågs hos NR patienter jämfört med patienter med CR/CRi.

Tabell 8 Cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande eller refraktär B-ALL (studie B2202 och B2205J)

Parameter	Sammanfattande statistik	Patienter med behandlingssvar (CR/CRi) N=114	Patienter utan behandlingssvar (NR) N=12
$C_{\max}$ (kopior/ μ g)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	32 900 (173,8), 114	21 900 (80,7), 10
$T_{\max}^{\dagger}$ (dag)	Median [min; max], n	9,85 [5,70; 54,8], 114	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopior/ μ g*dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	286 000 (194,9), 114	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
T_{sista} (dag)	Median [min; max], n	190 [17,8; 1 860], 114	28,8 [13,9; 888], 11

Cellkinetik för vuxna patienter med DLBCL

En sammanfattning av cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos DLBCL-patienter finns i tabell 9 nedan.

Tabell 9 Cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL

Parameter	Sammanfattande statistik	Patienter med behandlingssvar (CR och PR) N=44	Patienter utan behandlingssvar (SD/PD/okänt) N=71
$C_{\max}$ (kopior/ μ g)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	6 070 (256,8), 44	5 000 (391,7), 67
$T_{\max}$ (dag)	Median [min; max], n	9,02 [5,78; 27,7], 44	8,84 [0,994; 26,7], 67
AUC_{0-28d} (kopior/ μ g*dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
$T_{1/2}$ (dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
T_{sista} (dag)	Median [min; max], n	930 [17,1; 1 830], 44	41,9 [0,994; 1 480], 67

Cellkinetik hos FL patienter

En sammanfattning av cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos FL patienter efter bästa svar (BOR) finns i tabell 10 nedan.

Geometriskt medelvärde AUC_{0-28d} för patienter med behandlingssvar var 2,9 gånger högre jämfört med patienter som inte svarade, medan det geometriska medelvärdet för $C_{\max}$ var 2,1 gånger högre hos de som svarade jämfört med de som inte svarade.

Tabell 10 Cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos patienter med recidiverande/refraktärt FL

Parameter	Sammanfattande statistik	Patienter med behandlingssvar (CR och PR) N=81	Patienter utan behandlingssvar (SD/PD) N=12
$C_{\max}$ (kopior/ μg)	Geometriskt medelvärde (CV %), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
$T_{\max}$ (dag)	Median [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (kopior/ μg *dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
$T_{1/2}$ (dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{sista} (dag)	Median [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biodistribution

Hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL har tisagenlekleucel påvisats i blodet och benmärgen i upp till 5 år respektive 6 månader. Andelen tisagenlekleucel i benmärgen jämfört med i blodet var 50 % av den mängd som fanns i blodet på dag 28. Både månad 3 och månad 6 var andelen 67 % (Studie B2202 och B2205J). Tisagenlekleucel överförs även till cerebrospinalvätskan och kvarstår där hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL i upp till 1 år (studie B2101J).

Hos vuxna med DLBCL (studie C2201) kunde tisagenlekleucel detekteras i perifert blod i upp till 5 år och i benmärg i upp till 9 månader hos patienter med komplett respons. Andelen tisagenlekleucel i benmärgen jämfört med i blodet var nästan 70 % av den mängd som fanns i blodet på dag 28 och 50 % vid månad 3, såväl hos patienter med behandlingssvar som hos dem utan behandlingssvar.

Hos vuxna patienter med FL (studie E2202) kunde tisagenlekleucel detekteras i perifert blod i upp till 18 månader och i benmärg i upp till 3 månader hos patienter med komplett respons. Andelen tisagenlekleucel i benmärgen jämfört med i blodet var nästan 54 % av den mängd som fanns i blodet vid månad 3, såväl hos patienter med behandlingssvar som hos dem utan behandlingssvar.

Eliminering

Eliminering av Kymriah sker i form av biexponentiell minskning i perifert blod och benmärg.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inget uppenbart samband mellan dos och AUC_{0-28d} eller $C_{\max}$.

Särskilda populationer

Åldre

Punktdiagram där cellkinetik parametrar avsattes mot patientens ålder (22 till 76 år hos DLBCL patienter och 29 till 73 år hos FL patienter) visade inget relevant samband mellan cellkinetik parametrar (AUC_{0-28d} och $C_{\max}$) och ålder.

Kön

Kön har inte identifierats som en signifikant faktor som påverkar expansionen av tisagenlekleucel hos patienter med B-ALL, DLBCL och FL. I studie B2202 var 43 % kvinnor och 57 % män som fick Kymriah, i studie C2201 var 38 % kvinnor och 62 % män och i studie E2202 var 34 % kvinnor och 66 % män. I studie E2202 var det geometriska medelvärdet för exponeringsparametrarna ($C_{\max}$ och AUC_{0-28d}) 111 % respektive 106 % högre hos kvinnor jämfört med män. Tolkningen av expansionen i förhållande till kön är dock svår på grund av överlappande intervall och hög variabilitet mellan individer.

Ras/etnicitet

Det finns begränsad evidens för att ras/etnicitet skulle påverka expansionen av Kymriah hos pediatrika och unga vuxna patienter med ALL, DLBCL och FL patienter. I studie B2202 var 73,4 % kaukasier, 12,7 % asiater och 13,9 % av annan etnicitet. I studie C2201 var 85 % kaukasier, 9 % asiater, 4 % svarta eller afroamerikaner och 3 patienter (3 %) var av okänd ras. I studie E2202 var 75 % av patienterna kaukasier, 13 % asiater, 1 % svarta eller afroamerikaner och 10 % av okänd ras.

Kroppsvikt

Punktdiagram där qPCR cellkinetik parametrar avsattes mot kroppsvikt hos ALL-, DLBCL-och FL-patienter (ALL; 14,4 till 137 kg; DLBCL 38,3 till 186,7 kg; FL: 44,3 till 127,7 kg), visade inte på något uppenbart samband mellan cellkinetik parametrar och vikt.

Tidigare transplantation

Tidigare transplantation påverkade inte expansion eller persistens för Kymriah hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL, eller vuxna patienter med DLBCL eller FL.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid en icke-klinisk säkerhetsanalys av Kymriah bedömdes säkerhetsaspekter såsom potentiell okontrollerad celltillväxt hos överförda T-celler *in vitro* och *in vivo* samt dosrelaterad toxicitet, biodistribution och persistens. Inga sådana risker kunde konstateras vid dessa studier.

Carcinogenitet och mutagenitet

Analys av gentoxicitet och studier av carcinogenitet på gnagare lämpar sig inte för analys av risken för mutagenes genom införande av genetiskt modifierade produkter för cellterapi. Inga lämpliga alternativa djurmodeller finns.

In vitro-studier av expansionen av CAR-positiva T-celler (Kymriah) från friska donatorer och patienter tyder inte på att T-cellerna transformeras och/eller immortaliseras. Vid *in vivo*-studier av immunsupprimerade möss sågs inga tecken på onormal celltillväxt eller tecken på klonal cellexpansion i upp till 7 månader, vilket motsvarar den längsta meningsfulla observationsperioden i modeller med immunsupprimerade möss. En analys av lentivirusvektorn på den plats där genomet fördes in utfördes på Kymriah-produkter från 14 olika donatorer (12 patienter och 2 friska frivilliga). Man fann ingen evidens för någon preferentiell integration nära känsliga gener, eller någon preferentiell utväxt av celler vid känsliga integrationsställen.

Reproduktionstoxicitet

Inga icke-kliniska reproduktionsstudier har utfört eftersom det saknas lämpliga djurmodeller.

Studier på juvenila djur

Inga toxicitetsstudier på juvenila djur har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukos
Natriumklorid
Human albuminlösning
Dextran 40 för injektion
Dimetylsulfoxid
Natriumglukonat
Natriumacetat
Kaliumklorid
Magnesiumklorid
Natrium-N-acetyltryptofan
Natriumkaprylat
Aluminium
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

9 månader.

Läkemedlet ska administreras omedelbart efter upptining. Efter upptining ska produkten förvaras vid rumstemperatur (20°C-25°C) och infunderas inom 30 minuter, inräknat eventuella avbrott under infusionen, för att bevara maximal viabilitet hos produkten.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Kymriah måste förvaras och transporteras $\leq -120^{\circ}\text{C}$, t.ex. i en behållare för kryogen förvaring i gasfasen av flytande kväve och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten. Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Etylenvinylacetat (EVA) infusionspåsar med slang av polyvinylklorid (PVC) och luerkoppling försluten med luerlås-lock som innehåller antingen 10-30 ml (50 ml påsar) eller 30-50 ml (250 ml påsar) celldispersion.

Varje infusionspåse är placerad inuti ett skyddande förpackningsskikt.

En individuell behandlingsdos består av 1 eller flera infusionspåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Kymriah måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Kymriah måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på Kymriah-infusionspåsar och medföljande dokumentation. Även för det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste patientspecifik information på den tillverkningssats-specifika dokumentationen säkerställas.

Uptiningen och infusionen av Kymriah ska samordnas. Starttiden för infusionen ska bekräftas i förväg och anpassas till uptiningen så att Kymriah är tillgängligt för infusion när mottagaren är beredd. När Kymriah har nått rumstemperatur (20°C-25°C) ska det infunderas inom 30 minuter för att bevara maximal viabilitet hos produkten, inräknat eventuella avbrott under infusionen.

Inspektion och uptining av infusionspåsen/-påsar

Tina inte produkten förrän den ska användas.

Infusionspåsen ska placeras inuti ytterligare en steril påse under uptiningen för att skydda portarna mot kontaminering och undvika spill vid den osannolika händelsen att påsen skulle läcka. Kymriah ska tinas vid 37 °C antingen i vattenbad eller med torr metod, tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Påsen ska omedelbart avlägsnas från uptiningsbehållaren och hållas i rumstemperatur (20°C-25°C) till infusionen. Om mer än en infusionspåse har erhållits för behandlingen (se certifikatet för tillverkningssatsen för antalet påsar som utgör en dos), ska nästa påse inte tinas upp förrän efter att innehållet i den föregående påsen har administrerats.

Kymriah får inte manipuleras på något sätt. Kymriah ska till exempel **inte** tvättas (centrifugeras ner och återsuspenderas i nytt medium) före infusionen.

Före uptining ska infusionspåsen/påsar undersökas avseende eventuella sprickor. Om infusionspåsen ser ut att ha skadats eller verkar läcka ska den inte användas. Kassera påsen enligt lokala regler för hantering av biologiskt avfall.

Administrering

Kymriah intravenös infusion ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av immunsupprimerade patienter och med beredskap att hantera anafylaxi. I händelse av cytokinfrisättningssyndrom säkerställ att minst en dos av tocilizumab per patient samt akututrustning finns tillgänglig före infusion. Sjukhusen måste ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 8 timmar. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, säkerställ att lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS, istället för tocilizumab, finns tillgängliga på sjukhuset.

Patientens identitet måste stämma med patientuppgifterna på infusionspåsen. Kymriah är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter.

Kymriah ska administreras som intravenös infusion via latexfria intravenösa slangar utan leukocytfilter, med en hastighet på 10–20 ml per minut, genom gravitationsflöde. Hela infusionspåsens (påsar) innehåll ska infunderas. Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning ska användas för priming av slangen före infusionen och för att skölja den efter infusionen. När hela mängden Kymriah har infunderats ska infusionspåsen sköljas med 10–30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning genom ”back priming” för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten.

Om volymen Kymriah som ska administreras är ≤ 20 ml kan intravenös ”push” användas som en alternativ administreringsmetod.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Kymriah måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Kymriah (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1297/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 26 april 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Nyckelelement

Tillgänglighet av tocilizumab och kvalificering av site

Innehavaren av godkännandet för försäljning kommer att säkerställa att sjukhusen och de tillhörande klinikerna som tillhandahåller KYMRIAHA är kvalificerade i enlighet med det överenskomna kontrollerade distributionsprogrammet genom att:

- säkerställa omedelbar tillgång på sjukhuset till en dos av tocilizumab per patient innan infusion av KYMRIAHA. Kliniken ska ha tillgång till ytterligare en dos av tocilizumab inom 8 timmar efter varje föregående dos. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS, istället för tocilizumab, finns tillgängliga på sjukhuset.
- säkerställa att sjukvårdspersonal som är involverad i behandling av en patient har genomgått utbildningsprogrammet.

Utbildningsprogram

Innan lansering av KYMRIAHA i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet av utbildningsmaterialet.

Utbildningsprogram för sjukvårdspersonal

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där KYMRIAHA marknadsförs säkerställa att all sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, fördela och administrera KYMRIAHA ska förse med ett vägledande dokument för att:

- underlätta identifiering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- underlätta hantering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- säkerställa adekvat övervakning av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- säkerställa medvetenhet om risk för sekundär malignitet av T-cellsursprung
- underlätta tillhandahållandet av all relevant information till patienter
- säkerställa att biverkningar rapporteras på adekvat sätt
- säkerställa att detaljerade instruktioner om upptagningsproceduren tillhandahålls
- säkerställa att tocilizumab för varje patient finns tillgängligt på site innan en patient behandlas. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, säkerställ att lämpliga

alternativa åtgärder för att behandla CRS, istället för tocilizumab, finns tillgängliga på sjukhuset.

Utbildningsprogram för patient

För att informera och förklara för patienter om:

- riskerna med CRS och allvarliga neurologiska biverkningar associerade med KYMRIAH
- kravet att omedelbart rapportera symtomen till den behandlande läkaren
- behovet av att stanna i närheten av den plats där KYMRIAH administrerades under minst 4 veckor efter infusion av KYMRIAH
- behovet av att alltid bära med sig ett särskilt patientkort

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att ytterligare karakterisera säkerheten - inklusive den långsiktiga säkerheten – av Kymriah ska sökanden genomföra och lämna in en studie baserad på data från ett register hos ALL och DLBCL patienter.	Uppdateringsrapporter: Årliga säkerhetsrapporter och interimrapporter vart 5:e år. Final rapport av studieresultat: December 2038

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler som genmodifierats *ex vivo* med en lentivirusvektor som kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) riktad mot CD19
Innehåller $1,2 \times 10^6$ till $6,0 \times 10^8$ CAR viabla T celler.

Innehåller celler med ursprung från människa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: glukos, natriumklorid, human albuminlösning, dextran 40 för injektion, dimetylsulfoxid, natriumglukonat, natriumacetat, kaliumklorid, magnesiumklorid, natrium-N-acetyltryptofan, natriumkaprylat, aluminium, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion
10 ml - 50 ml per påse.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Använd inte leukocytfilter.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras $\leq -120\text{ °C}$; tinas först vid användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1297/001

10–50 ml

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Namn:
Födelsedatum:
Aferes-ID/DIN:
Batch:
Påse x

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten eller vårdnadshavaren

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du (eller ditt barn) ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientinformationskort. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Visa alltid patientkortet för läkaren eller sjuksköterskan när du ser dem eller om du söker dig till sjukhus.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är avsedd för dig eller ditt barn, men tilltalet ”du” används genomgående.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kymriah är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Kymriah
3. Hur Kymriah ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kymriah ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kymriah är och vad det används för

Vad Kymriah är

Kymriah, även benämnt tisagenlecleucel, tillverkas av ett antal av dina egna vita blodkroppar som kallas T-celler. T-celler är viktiga för att ditt immunförsvar ska fungera normalt.

Hur fungerar Kymriah?

För att tillverka Kymriah tas T-celler från ditt blod och en ny gen placeras i T-cellerna så att dessa kan rikta in sig på cancercellerna i din kropp. När du får Kymriah via infusion i blodet kommer de modifierade T-cellerna hitta och döda cancercellerna.

Vad Kymriah används för

Kymriah används för att behandla:

- **akut lymfatisk B-cellsleukemi (B-ALL)** - en cancer som drabbar vissa typer av vita blodkroppar. Läkemedlet kan användas till barn och unga vuxna upp till och med 25 års ålder som har denna typ av cancer när den inte har svarat på tidigare behandling, har kommit tillbaka två eller flera gånger eller har kommit tillbaka efter transplantation av stamceller.
- **diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)** - en form av cancer som drabbar vissa typer av vita blodkroppar, oftast i lymfkörtlarna. Läkemedlet kan användas till vuxna (från 18 års ålder) som har denna typ av cancer när den har kommit tillbaka eller inte har svarat på två eller flera tidigare behandlingar.
- **Follikulärt lymfom (FL)** - en form av cancer som drabbar vissa typer av vita blodkroppar som kallas lymfocyter, oftast i lymfkörtlarna. Läkemedlet kan användas till vuxna (från 18 års ålder) som har denna typ av cancer när den har kommit tillbaka eller inte har svarat på två eller flera tidigare behandlingar.

Fråga din läkare om du undrar hur Kymriah verkar eller varför läkemedlet har ordinerats till dig.

2. Vad du behöver veta innan du ges Kymriah

Du ska inte ges Kymriah:

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådfråga läkaren om du tror att du kan vara allergisk.
- om du inte kan få behandling med så kallad lymfocytreducerande kemoterapi som reducerar antalet vita blodkroppar i blodet.

Varningar och försiktighet

Kymriah tillverkas av dina egna vita blodkroppar och ska endast ges till dig.

Patienter som behandlas med Kymriah kan utveckla nya typer av cancer. Det har förekommit rapporter om att patienter utvecklat cancer, med början i en typ av vita blodkroppar som kallas T-celler, efter behandling med Kymriah och liknande läkemedel. Tala med läkaren om du upplever någon ny svullnad i körtlar (lymfkörtlar) eller förändringar i huden, t.ex. nya utslag eller knölar.

Du kommer att bli tillfrågad om att delta i en registerstudie under minst 15 år för bättre förståelse av de långsiktiga effekterna av Kymriah.

Innan du ges Kymriah ska du tala om för din läkare om:

- du har fått en stamcellstransplantation under de senaste 4 månaderna. Läkaren kommer att kontrollera om du har tecken eller symtom på transplanterat-mot-värd-sjukdom. Det innebär att de transplanterade cellerna angriper din kropp och orsakar symtom som hudutslag, illamående, kräkningar, diarré och blodblandad avföring.
- du har problem med lungorna, hjärtat eller blodtrycket (lågt eller förhöjt).
- du märker att symtomen från din cancer förvärras. Om du har leukemi kan detta inkludera att du får feber, känner dig svag, får blödande tandkött eller får blåmärken. Om du har lymfom kan det inkludera att du får feber utan uppenbar orsak, känner dig svag, svettas på nätterna eller plötsligt går ner i vikt
- du har en infektion. Infektionen kommer att behandlas innan du får Kymriah.
- du har haft en infektion med hepatit B, hepatit C eller humant immunbristvirus (hiv).
- du är gravid, tror att du kan vara gravid, eller planerar att bli gravid (se avsnitten "Graviditet och amning" och "Preventivmedel för kvinnor och män" nedan).
- du har vaccinerats under de senaste 6 veckorna eller planerar en vaccination under de kommande närmaste månaderna.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkaren innan du får Kymriah.

Prover och undersökningar

Innan du får Kymriah kommer läkaren att kontrollera följande:

- Lungor, hjärta och blodtryck.
- Tecken på infektion. I så fall behandlas infektionen innan du får Kymriah.
- Om ditt lymfom eller din leukemi har förvärrats.
- Eventuella tecken på transplanterat-mot-värd-sjukdom, som kan inträffa efter en transplantation.
- Om du har urinsyra i blodet och hur många cancerceller du har i blodet. Detta visar om det finns en risk att du får så kallat tumörlyssyndrom. Du kan få läkemedel för att minska risken för det.
- Om du har hepatit B, hepatit C eller hiv-infektion.

Efter du har fått Kymriah

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du har något av följande:

- Feber, som kan vara symtom på en infektion. Läkaren kommer att kontrollera dina blodvärden regelbundet, eftersom antalet blodkroppar och andra blodkomponenter kan minska.
- Mät din temperatur två gånger om dagen under 3-4 veckor efter administration av Kymriah. Kontakta läkare omedelbart om din temperatur är förhöjd.
- Förändrad eller minskad medvetandenivå, förvirringstillstånd (delirium), ångest, yrsel, darrningar, huvudvärk, förvirring, upprördhet, krampanfall, svårigheter att tala och förstå och/eller förlorad balans. Detta uppkommer vanligtvis inom de första 8 veckorna efter infusionen, men kan också uppkomma senare. Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).
- Extrem trötthet, svaghet och andnöd, vilka kan vara symtom på brist på röda blodkroppar.
- Du blöder eller lättare får blåmärken vilket kan vara symtom på låga nivåer av en typ av blodkroppar i blodet som kallas blodplättar.

Resultatet av vissa typer av hiv-tester kan påverkas – fråga läkaren om detta.

Läkaren kommer regelbundet kontrollera dina blodvärden efter att du har fått Kymriah eftersom antalet blodkroppar och andra komponenter i blodet kan minska.

Donera inte blod, organ, vävnader, sperma, ärr eller celler.

Barn och ungdomar

- Det finns begränsad erfarenhet av Kymriah hos barn under 3 års ålder.
- Kymriah är inte rekommenderat att användas för behandling av DLBCL hos barn och ungdomar under 18 år. Det beror på att det finns begränsad erfarenhet av behandling av non-Hodgkins lymfom i denna åldersgrupp.
- Kymriah ska inte användas för behandling av FL hos barn och ungdomar under 18 år. Det beror på att Kymriah inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Kymriah

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Andra läkemedel kan nämligen påverka hur Kymriah verkar.

Det är särskilt viktigt att du inte ges vissa vacciner som kallas levande vacciner:

- under 6 veckor innan du får den korta kemoterapibehandlingen (så kallad lymfocytreducerande kemoterapi), som förbereder din kropp för Kymriah-cellerna
- under Kymriah-behandlingen
- efter behandlingen medan immunförsvaret återhämtar sig.

Tala med din läkare om du måste vaccineras.

Innan du ges Kymriah, tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel som försvagar immunförsvaret såsom kortikosteroider ("kortison"). Dessa läkemedel kan påverka effekten av Kymriah.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Effekterna av Kymriah på gravida eller ammande kvinnor är inte kända och det skulle kunna skada ett ofött barn eller ett nyfött barn/spädbarn.

- Om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid efter att du behandlats med Kymriah ska du tala med läkare omedelbart.
- Innan behandlingen påbörjas görs ett graviditetstest. Kymriah får endast ges om resultatet visar att du inte är gravid.

Preventivmedel för kvinnor och män

Prata med din läkare om graviditet om du har fått Kymriah.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa personer kan känna sig förvirrade, ha problem såsom förändrad eller nedsatt medvetandegrad, förvirring och krampanfall efter att de fått Kymriah. Därför ska du inte köra något fordon, använda maskiner, eller delta i någon aktivitet som kräver koncentration och uppmärksamhet under 8 veckor efter infusionen.

Kymriah innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO), dextran 40 och kalium

Detta läkemedel innehåller 24,3 till 121,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 1 till 6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller dextran 40 och DMSO (ämnen som används för att bevara frusna celler) som båda kan orsaka andningssvårighet och/eller yrsel (möjliga symtom på allvarliga allergiska- eller överkänslighetsreaktioner). Du ska hållas under noggrann observation under infusionsperioden.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

3. Hur du får Kymriah

Kymriah ges alltid av läkare på en kvalificerad klinik.

Lämna blod för tillverkning av Kymriah

Kymriah tillverkas av dina egna vita blodkroppar.

- Läkaren kommer att samla in en mängd av ditt blod via en kateter som placeras i en ven. Ett antal av dina vita blodkroppar kommer sedan att separeras ut från ditt blod, resterande del av blodet återförs till din ven. Proceduren kallas leukaferes och kan ta 3 till 6 timmar och kan behöva upprepas igen.
- Dina vita blodkroppar fryses ned och skickas iväg för tillverkning av Kymriah. Det tar vanligen 3 till 4 veckor att tillverka Kymriah, men tiden kan variera.
- Kymriah är en behandling som tillverkas specifikt för dig.
- Innan du får Kymriah kan det hända att din läkare ger dig en typ av behandling som kallas lymfocytreducerande kemoterapi under några dagar för att förbereda kroppen.

Behandling av cancer medan Kymriah tillverkas

Under perioden medan Kymriah tillverkas kan ditt lymfom eller din leukemi förvärras och läkaren kan besluta att använda en ytterligare behandling (som kallas ”överbryggande behandling”) för att stabilisera din cancer genom att stoppa bildandet av nya cancerceller. Denna behandling kan leda till biverkningar som kan vara allvarliga eller livshotande. Din läkare kommer att informera dig om de eventuella biverkningarna av denna behandling.

Andra läkemedel som ges omedelbart före Kymriah-behandlingen

Under 30–60 minuter innan du får Kymriah kan det hända att du får andra läkemedel för att förhindra infusionsreaktioner och feber. Du kan få läkemedel som:

- Paracetamol
- Ett antihistamin som t.ex. difenhydramin.

Hur Kymriah ges

- Läkaren kontrollerar att patientuppgifterna på infusionspåsen med Kymriah stämmer med dina uppgifter.
- Läkaren ger dig Kymriah som en infusion, dvs. du får läkemedlet som dropp via en slang i en ven. Det tar oftast mindre än 1 timme. Under infusionen kommer läkaren kontrollera om du har svårt att andas eller om du blir yr (kan vara symtom på en allergisk reaktion)
- Kymriah är en engångsbehandling.

Efter att Kymriah har getts

- Under minst 4 veckor efter att du har fått Kymriah måste du planera så att du håller dig inom 2 timmars reseavstånd från sjukhuset där du behandlades. Under den första veckan efter behandling kommer läkaren att rekommendera att du kommer till sjukhuset 2 till 3 gånger, eller oftare. Läkaren behöver kontrollera att behandlingen fungerar och hjälpa dig om du skulle få biverkningar.

Om du missar ett avtalat besök

Om du missar ett avtalat besök, kontakta läkare eller sjukhuset så snart som möjligt för att få en ny tid.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren om du får några av följande biverkningar efter Kymriah-infusionen. De uppstår vanligen under de första 8 veckorna efter infusionen men kan också utvecklas senare:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- hög feber och frossa. Dessa kan vara symtom på ett allvarligt tillstånd som kallas cytokinfrisättningssyndrom vilket kan vara livshotande eller dödligt. Andra symtom på cytokinfrisättningssyndrom är andningssvårigheter, illamående, kräkningar, diarré, förlorad aptit, trötthet, muskelsmärter, ledvärk, svullnad, lågt blodtryck, snabba hjärtslag, huvudvärk, hjärt-, lung- och njursvikt och leverskada eller yrsel/svimmingskänsla. Dessa symtom uppkommer nästan alltid under de första 14 dagarna efter behandling med Kymriah, men hos vissa patienter kan de även utvecklas senare.
- problem som förändrat tankesätt eller nedsatt medvetandegrad, förlorad verklighetsuppfattning, förvirring, upprördhet, krampanfall, svårigheter att tala eller förstå tal, gångsvårigheter. Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas immuncellsassocierad neurotoxicitet (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Dessa symtom uppträder oftast inom de första 8 veckorna efter behandling med Kymriah, men hos vissa patienter kan de även utvecklas senare.
- du känner dig varm, får feber, frossa eller börjar huttra, får halsont eller munsår – detta kan vara tecken på en infektion. Vissa infektioner kan vara livshotande eller dödliga.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Snabb nedbrytning av tumörceller vilket orsakar att dess innehåll sprids i blodomloppet. Detta kan störa funktionen hos olika organ i kroppen, i synnerhet njurarna, hjärtat och nervsystemet (tumörlyssyndrom)

Andra möjliga biverkningar

Andra biverkningar är listade nedan. Om dessa biverkningar blir svåra eller allvarliga tala om det för läkaren omedelbart

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- blek hud, svaghet, andfåddhet på grund av lågt antal röda blodkroppar eller lågt hemoglobinvärde
- kraftig eller långvarig blödning eller blåmärken på grund av lågt antal blodplättar
- feber med ett farligt lågt antal vita blodkroppar
- ökad risk för infektion på grund av ett onormalt lågt antal vita blodkroppar
- frekventa och ihållande infektioner på grund av minskat antal antikroppar i blodet
- svaghet, onormal hjärtrytm på grund av onormalt låga nivåer av salter i blodet inkluderande fosfor, kalium
- höga nivåer av leverenzym eller kreatinin i blodet som indikerar att levern eller njurarna inte fungerar normalt

- förhöjt blodtryck
- andnöd, ansträngd andning, ökad andningsfrekvens
- hosta
- buksmärta, förstoppning
- ben och ryggsmärta
- hudutslag
- svullna fotleder, armar, ben och ansikte

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- feber, sjukdomskänsla, förstörd lever, guldfärgad hud eller ögon, lågt antal blodkroppar på grund av allvarlig immunaktivering
- Yrsel eller svimning, rodnad, utslag, klåda, feber, andfåddhet eller kräkning, magsmärta, diarré på grund av en reaktion på infusionen.
- utslag, illamående, kräkning, diarré inklusive blodig avföring (möjliga symtom på transplanterat-mot-värd-sjukdom vilket är när transplanterade celler attackerar dina celler)
- ledvärk på grund av höga nivåer av urinsyra
- onormala resultat på blodprover (höga halter av fosfor, kalium, kalcium och natrium fibrin d-dimer, serumferritin, låga nivåer av: ett protein i blodet kallat albumin, natrium, magnesium)
- konvulsioner, krampanfall
- muskelspasmer/kramper på grund av onormalt låga nivåer av salter i blodet inklusive kalcium
- ofrivilliga eller okontrollerbara rörelser
- ofrivilliga skakningar i kroppen, skrivsvårigheter, svårigheter att uttrycka tankar i ord, nedsatt uppmärksamhet, sömnighet
- stickningar eller domningar, rörelsesvårigheter på grund av nervskada
- synnedsättning
- törst, låg urinproduktion, mörk urin, torr rodnande hud, irritabilitet (möjliga symtom på hög nivå av socker i blodet)
- viktnedgång
- nervsmärta
- ångest, irritabilitet
- kraftig förvirring
- sömnsvårigheter
- andnöd, andningssvårigheter i liggande ställning, svullna fötter eller ben (möjliga symtom på hjärtsvikt), snabb eller oregelbunden hjärtrytm, hjärtstopp
- svullnad och smärta på grund av blodproppar
- svullnad på grund av läckage av vätska från blodkärl till omgivande vävnad.
- uppsvälldhet och obehag (utspänd buk) på grund av en vätskeansamling i buken
- muntorrhet, smärta i munnen, blödning i munnen
- gul hud och gula ögon på grund av onormalt höga nivåer av bilirubin i blodet
- klåda
- kraftiga svettningar, nattliga svettningar
- influensaliknande sjukdom
- multipel organsvikt
- vätska i lungorna
- nästäppa
- defekt i blodkoagulering (blödningsrubbningar, förhöjt internationellt normaliserat ratio, förlängd protrombintid, minskat fibrinogen i blodet, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- onormala resultat på blodprover (hög halt av magnesium)
- svaghet eller förlamning i armar eller ben eller i ansiktet, talsvårigheter (möjliga symtom på slaganfall som ett resultat av minskad blodtillförsel)
- varm hud eller plötslig rodnad
- slemhosta eller ibland blodig hosta, feber, hosta som producerar slem eller ibland blod, feber, andnöd eller andningssvårigheter
- svårigheter att kontrollera rörelser

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- en ny typ av cancer som börjar i en typ av vita blodkroppar som kallas T-celler (sekundär malignitet av T-cellsursprung)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- andningssvårigheter eller yrsel (möjliga symtom på en allergisk reaktion)
- svaghet eller domningar i armar eller ben, försämring av eller förlust av synen, bestämda irrationella tankar som inte delas av andra, huvudvärk, nedsatt minne eller tankeförmåga, ovanligt beteende

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kymriah ska förvaras

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på infusionspåsens etikett efter EXP.

Förvaras och transporteras $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tina inte upp produkten förrän den ska användas.

Använd inte detta läkemedel om infusionspåsen är skadad eller läcker.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tisagenlecleucel. Varje infusionspåse av Kymriah innehåller tisagenlecleucel-celldispersion med en tillverkningssatsberoende koncentration av autologa T-celler som modifierats genetiskt till att uttrycka en chimär antigenreceptor (CAR) riktad mot CD19 (CAR-positiva viabla T-celler). 1 eller flera påsar innehåller totalt $1,2 \times 10^6$ - 6×10^8 CAR+ viabla T-celler
- Övriga innehållsämnen är: glukos, natriumklorid, human albuminlösning, dextran 40 för injektion, dimetylsulfoxid, natriumglukonat, natriumacetat, kaliumklorid, magnesiumklorid, natrium-N-acetyltryptofan, natriumkaprylat, aluminium och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2, ”Kymriah innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO), dextran 40 och kalium”.

Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kymriah är en celldispersion för infusion. Det levereras i en infusionspåse innehållande en grumlig till klar, färglös till ljus gul dispersion av celler. Varje påse innehåller 10 ml till 50 ml dispersion.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu/>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Kymriah måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Kymriah måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på Kymriah-infusionspåsar och medföljande dokumentation. Även för det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste patientspecifik information på den tillverkningsatts specifika dokumentationen säkerställas.

Upptiningen och infusionen av Kymriah ska samordnas. Starttiden för infusionen ska bekräftas i förväg och anpassas till upptiningen så att Kymriah är tillgängligt för infusion när mottagaren är beredd. När Kymriah har nått rumstemperatur (20°C-25°C) ska det infunderas inom 30 minuter för att bevara maximal viabilitet hos produkten, inräknat eventuella avbrott under infusionen.

Inspektion och upptining av infusionspåsen/-påsar

Tina inte produkten förrän den ska användas.

Infusionspåsen ska placeras inuti ytterligare en steril påse under upptiningen för att skydda portarna mot kontaminering och undvika spill vid den osannolika händelsen att påsen skulle läcka. Kymriah ska tinas vid 37 °C antingen i vattenbad eller med torr metod, tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Påsen ska omedelbart avlägsnas från upptiningsbehållaren och hållas i rumstemperatur (20°C-25°C) till infusionen. Om mer än en infusionspåse har erhållits för behandlingen (se tillverkningsatts certifikatet för antalet påsar som utgör en dos) ska nästa påse inte tinas upp förrän efter det att innehållet i den föregående påsen har administrerats.

Kymriah får inte manipuleras på något sätt. Kymriah ska till exempel inte tvättas (centrifugeras ner och åter suspenderas i nytt medium) före infusionen.

Före upptining ska infusionspåsen/påsar undersökas avseende eventuella sprickor. Om infusionspåsen ser ut att ha skadats eller verkar läcka ska den inte användas. Kassera påsen enligt lokala regler för hantering av biologiskt avfall.

Administrering

Kymriah intravenös infusion ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av immunsupprimerade patienter och med beredskap att hantera anafylaxi. I händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) säkerställ att minst en dos av tocilizumab per patient samt akututrustning finns tillgänglig före infusion. Sjukhusen måste ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 8 timmar. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, säkerställ att lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS, istället för tocilizumab, finns tillgängliga på sjukhuset.

Patientens identitet måste stämma med patientuppgifterna på infusionspåsen. Kymriah är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter.

Kymriah ska administreras som intravenös infusion via latexfria intravenösa slangar utan leukocytfilter, med en hastighet på 10–20 ml per minut, genom gravitationsflöde. Hela infusionspåsens

(påsar) innehåll ska infunderas. Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning ska användas för priming av slangen före infusionen och för att skölja den efter infusionen. När hela mängden Kymriah har infunderats ska infusionspåsen sköljas med 10–30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning genom ”back priming” för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten.

Om volymen Kymriah som ska administreras är ≤ 20 ml kan intravenös ”push” användas som en alternativ administreringsmetod.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Kymriah måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Kymriah (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.