

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Kymriah (tisagenlecleucel) er et genmodifisert autologt cellebasert preparat som inneholder T-celler transduisert *ex vivo* ved hjelp av en lentiviral vektor som uttrykker en anti-CD19-kimær antigenreseptor (CAR) som omfatter et murint anti-CD19-enkjedet variabelt fragment (scFv) forbundet ved hjelp av en human CD8-binding («hinge») og transmembran region med en intracellulær signaleringskjede med humant 4-1BB (CD137) kostimulerende domene og CD3-zeta signaleringsdomene.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikk infusjonspose med Kymriah inneholder tisagenlecleucel ved en partiavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke en anti-CD19-kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). Legemidlet er pakket i én eller flere infusjonsposer som til sammen inneholder en celledispersjon med $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i en kryokonserverende løsning.

Cellesammensetning og endelig antall celler varierer mellom de individuelle pasientpartiene. I tillegg til T-celler kan naturlig dreper (NK)-celler være til stede.

Hver infusjonspose inneholder 10-30 ml eller 30-50 ml celledispersjon.

Den kvantitative informasjonen om legemiddel, herunder antall infusjonsposer (se pkt. 6) som skal administreres, er angitt i den partispesifikke dokumentasjonen som følger med legemidlet for behandling.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 2,43 mg natrium per ml og 24,3 til 121,5 mg natrium per dose. Hver pose inneholder 11 mg dekstran 40 og 82,5 mg dimetylsulfoksid (DMSO) per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon

En fargeløs til svakt gul dispersjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kymriah er indisert til behandling av:

- Pediatriske og unge voksne pasienter opptil, og inkludert, 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall.
- Voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.
- Voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kymriah skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter. Behandlingen skal startes under ledelse av og overvåkes av helsepersonell med erfaring i behandling av hematologiske maligniteter, og som er kvalifisert for administrasjon og håndtering av pasienter behandlet med legemidlet.

Ved cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) skal minst én dose tocilizumab og nødutstyr være tilgjengelig for hver pasient før infusjon. Behandlingssenteret skal ha tilgang til ytterligere doser tocilizumab innen 8 timer. I unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangeloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må passende alternative tiltak for å behandle cytokinfrigjøringsyndrom være tilgjengelige før infusjon.

Produksjon og frigiving av Kymriah tar vanligvis 3-4 uker.

Dosering

Kymriah er kun beregnet til autolog bruk (se pkt. 4.4).

Behandlingen består av en enkelt dose for infusjon som inneholder en dispersjon for infusjon med CAR-positive levedyktige T-celler i én eller flere infusjonsposer.

Dose til barn og unge voksne med B-ALL

Konsentrasjonen av CAR-positive levedyktige T-celler er avhengig av indikasjon og pasientens kroppsvekt.

- Pasienter som veier 50 kg eller mindre: Dosen er i et intervall fra 0,2 til 5×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt.
- Pasienter over 50 kg: Dosen er i et intervall fra 0,1 til $2,5 \times 10^8$ CAR-positive levedyktige T-celler (doseres ikke ut fra vekt).

Dose til voksne med DLBCL og FL

- Dosen er i et intervall fra 0,6 til 6×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler (doseres ikke ut fra vekt).

Mer informasjon om dosering finnes i den medfølgende partispesifikke dokumentasjonen.

Forbehandling (lymfodepleterende kjemoterapi)

Tilgjengelighet av Kymriah må bekreftes før lymfodepleterende behandling starter. For indikasjonene B-ALL og DLBCL anbefales det at Kymriah infunderes 2 til 14 dager etter at lymfodepleterende kjemoterapi er fullført. For FL anbefales det at Kymriah infunderes 2 til 6 dager etter at lymfodepleterende kjemoterapi er fullført.

Lymfodepleterende kjemoterapi kan utelates dersom pasienten opplever betydelig cytopeni, f.eks. antall hvite blodceller $\leq 1\,000$ celler/mikroliter innenfor 1 uke før infusjon.

Dersom det går mer enn 4 uker mellom lymfodeplesjon og infusjonen, og antall hvite blodceller er $> 1\,000$ celler/mikroliter, bør pasienten først få en ny runde med lymfodeplesjon før behandling med Kymriah.

B-ALL

Anbefalt regime for lymfodepleterende kjemoterapi er:

- Fludarabin (30 mg/m^2 intravenøst daglig i 4 dager) og syklofosfamid (500 mg/m^2 intravenøst daglig i 2 dager med start ved første dose av fludarabin).

Dersom pasienten tidligere har hatt grad 4 cystitt med blødning med syklofosfamid, eller utvist en kjemorefraktær tilstand til et regime med syklofosfamid gitt kort tid før lymfodepleterende kjemoterapi, bør følgende gis i stedet:

- Cytarabin (500 mg/m^2 intravenøst daglig i 2 dager) og etoposid (150 mg/m^2 intravenøst i 3 dager med start ved første dose av cytarabin).

DLBCL og FL

Anbefalt regime for lymfodepleterende kjemoterapi er:

- Fludarabin (25 mg/m^2 intravenøst daglig i 3 dager) og syklofosfamid (250 mg/m^2 intravenøst daglig i 3 dager med start ved første dose av fludarabin).

Dersom pasienten tidligere har hatt grad 4 cystitt med blødning med syklofosfamid, eller utvist en kjemorefraktær tilstand til et regime med syklofosfamid gitt kort tid før lymfodepleterende kjemoterapi, bør følgende gis i stedet:

- Bendamustin (90 mg/m^2 intravenøst daglig i 2 dager).

Premedisinering

For å minimere potensielle akutte infusjonsreaksjoner anbefales det at pasientene premedisineres med paracetamol og difenhydramin eller et annet H1-antihistamin innen 30 til 60 minutter før infusjonen med Kymriah. Kortikosteroider bør ikke brukes på noe tidspunkt unntatt ved livstruende situasjoner (se pkt. 4.4).

Klinisk vurdering før infusjon

Behandling med Kymriah bør utsettes hos noen risikopasientgrupper (se pkt. 4.4).

Overvåking etter infusjon

- Pasientene skal overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på mulig cytokinfrigjøringssyndrom, nevrologiske bivirkninger og andre toksisiteter. Legen skal vurdere sykehusinnleggelse de første 10 dagene etter infusjonen eller ved første tegn/symptomer på cytokinfrigjøringssyndrom og/eller nevrologiske bivirkninger.
- Etter de første 10 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes etter legens vurdering.
- Pasientene skal informeres om å oppholde seg i nærheten (innen 2 timers reiseavstand) av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjonen.

Spesielle populasjoner

Eldre

B-ALL

Sikkerhet og effekt av Kymriah hos denne populasjonen har ikke blitt fastslått.

DLBCL og FL

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år.

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

Det finnes ingen erfaring med produksjon av Kymriah til pasienter som har testet positivt for hiv-, aktiv HBV- eller aktiv HCV-infeksjon. Leukaferesemateriale fra disse pasientene vil ikke bli akseptert for produksjon av Kymriah. Screening for HBV, HCV og hiv må gjøres i henhold til kliniske retningslinjer før det høstes celler til produksjon.

Pediatrisk populasjon

B-ALL

Det finnes begrenset erfaring med Kymriah hos pediatriske pasienter under 3 år. For tiden tilgjengelige data for denne aldersgruppen er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

DLBCL

Sikkerhet og effekt av Kymriah hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

FL

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

Administrasjonsmåte

Kymriah er kun til intravenøs bruk.

Forberedelse til infusjon

Kymriah er kun beregnet til autolog bruk. Før administrasjon skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på infusjonsposene med Kymriah og medfølgende dokumentasjon. Samlet antall infusjonsposer som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på den partispesifikke dokumentasjonen (se pkt. 4.4).

Tidspunktene for tining av Kymriah og infusjon må koordineres (se pkt. 6.6).

Administrering

Kymriah skal administreres som intravenøs infusjon via en lateksfri intravenøs slange uten leukocyttfilter, ved omtrent 10 til 20 ml per minutt ved gravitasjonsflow.

Dersom volumet av Kymriah som skal administreres er ≤ 20 ml, kan alternativt en intravenøs bolusinjeksjon benyttes som administrasjonsmetode.

Mer informasjon om klargjøring, administrasjon, tiltak ved utilsiktet eksponering og destruksjon av Kymriah finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Kontraindikasjoner for den lymfodepleterende behandlingen skal tas i betraktning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avansert terapi skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, partinummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Autolog bruk

Kymriah er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Kymriah skal ikke administreres dersom informasjonen på etikettene og den partispesifikke dokumentasjonen ikke samsvarer med pasientens identitet.

Grunner til å utsette behandling

På grunn av risikoene som behandling med tisagenlecleucel medfører bør infusjonen utsettes dersom pasienten har noen av følgende tilstander:

- Pågående alvorlige bivirkninger (spesielt lungebivirkninger, hjertebivirkninger eller hypotensjon) fra foregående kjemoterapi.
- Aktiv ukontrollert infeksjon.
- Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD).
- Betydelig klinisk forverring av leukemibyrde eller hurtig lymfomprogresjon etter lymfodepleterende kjemoterapi.

Overføring av et smittestoff

Selv om Kymriah er testet for sterilitet og mykoplasma, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer. Helsepersonell som administrerer Kymriah, skal derfor overvåke pasienter med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Kymriah, skal ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon. Denne informasjonen er angitt i pasientkortet som skal gis til pasienten etter behandling.

Aktiv leukemi eller lymfom i sentralnervesystemet (CNS)

Det finnes begrenset erfaring med bruk av Kymriah hos pasienter med aktiv CNS-leukemi og aktivt CNS-lymfom. Risiko-/nytteforholdet for Kymriah er derfor ikke fastslått for disse populasjonene.

Cytokinfrigjøringssyndrom

Cytokinfrigjøringssyndrom, inkludert fatale eller livstruende hendelser, har vært observert hyppig etter infusjon med Kymriah (se pkt. 4.8). I nesten alle tilfellene har cytokinfrigjøringssyndrom oppstått mellom 1 og 10 dager (median 3 dager) etter infusjon av Kymriah hos pediatriske og unge voksne pasienter med B-ALL, mellom 1 og 9 dager (median 3 dager) etter infusjon av Kymriah hos voksne pasienter med DLBCL og mellom 1 og 14 dager (median 4 dager) etter infusjon av Kymriah hos voksne pasienter med FL. Median tid til cytokinfrigjøringssyndrom gikk over var 8 dager hos pasienter med B-ALL, 7 dager hos pasienter med DLBCL og 4 dager hos pasienter med FL.

Symptomer på cytokinfrigjøringssyndrom kan inkludere høy feber, skjelvinger, muskelsmerter, leddsmarter, kvalme, oppkast, diaré, svetting, utslett, anoreksi, fatigue, hodepine, hypotensjon, dyspné, takypné, hypoksi og takykardi. Nedsatt organfunksjon, inkludert hjertesvikt, nyresvikt og leverskader med ledsagende forhøyet aspartataminotransferase (ASAT), forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) eller forhøyet totalbilirubin, kan også observeres. I noen tilfeller kan disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) med lave fibrinogenverdier, kapillært lekkasjesyndrom (CLS), makrofagaktiveringssyndrom (MAS) og hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) forekomme i forbindelse med cytokinfrigjøringssyndrom. Pasienten må overvåkes nøye i forhold til tegn og symptomer på disse tilstandene, inkludert feber.

Risikofaktorer for alvorlig cytokinfrigjøringssyndrom hos barn og unge voksne med B-ALL er: høy tumorbyrde før infusjon, ukontrollert eller akselererende tumorbyrde etter lymfodepleterende kjemoterapi, aktiv infeksjon og tidlig utbrudd av feber eller cytokinfrigjøringssyndrom etter infusjonen med Kymriah. Høy tumorbyrde før infusjon av Kymriah ble identifisert som en risikofaktor for å utvikle alvorlig cytokinfrigjøringssyndrom hos voksne pasienter med DLBCL.

Før Kymriah administreres hos pediatriske og unge voksne pasienter med B-ALL, bør det tilstrebes å minske og kontrollere pasientens tumorbyrde.

Ved alle indikasjoner skal det gis egnet profylaktisk og terapeutisk behandling av infeksjoner, og man må være sikker på at alle eksisterende infeksjoner er over. Infeksjoner kan også oppstå under cytokinfrigjøringssyndrom og kan øke risikoen for en fatal hendelse.

Håndtering av cytokinfrigjøringssyndrom i forbindelse til Kymriah

Cytokinfrigjøringssyndrom skal håndteres utelukkende basert på pasientens klinisk presentasjon og i henhold til algoritmen for håndtering av cytokinfrigjøringssyndrom som er angitt i tabell 1. Behandling basert på anti-IL-6 slik som tocilizumab har vært gitt ved moderat eller alvorlig cytokinfrigjøringssyndrom relatert til Kymriah. Én dose av tocilizumab per pasient må finnes på sykehuset og være tilgjengelig for administrasjon før infusjon av Kymriah. Behandlingsstedet må innen 8 timer ha tilgang til ytterligere doser med tocilizumab. I unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangeloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må behandlingsstedet ha tilgang til passende alternative tiltak i stedet for tocilizumab for å behandle cytokinfrigjøringsyndrom.

Kortikosteroider kan gis i livstruende situasjoner. Tisagenlecleucel fortsetter å ekspandere og vedvarer etter administrasjon av tocilizumab og kortikosteroider. Pasienter med hjertedysfunksjon av medisinsk betydning bør håndteres i henhold til standard akuttmedisin og tiltak som ekkokardiografi bør vurderes. Tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister anbefales ikke ved håndtering av cytokinfrigjøringssyndrom relatert til Kymriah.

Tabell 1 Algoritme for håndtering av cytokinfrigjøringsyndrom

Alvorlighetsgrad av cytokinfrigjøringsyndrom	Symptomatisk behandling	Tocilizumab	Kortikosteroider
Milde symptomer som kun krever symptomatisk behandling, f.eks. - lav feber - fatigue - anoreksi	Utelukk andre årsaker (f.eks. infeksjon) og behandle spesifikke symptomer med f.eks. antipyretika, antiemetika, analgetika, osv. Ved nøytropeni, gi antibiotika iht. lokale retningslinjer	Ikke relevant	Ikke relevant
Symptomer som krever moderat intervensjon: - høy feber - hypoksi - mild hypotensjon	Antipyretika, oksygen, intravenøse væsker og/eller lavdose vasopressorer etter behov Behandle annen organotoksitet etter lokale retningslinjer	Dersom ingen bedring ses etter symptomatisk behandling, administrer tocilizumab intravenøst i 1 time:	Dersom ingen bedring ses innen 12-18 timer med tocilizumab, administrer en daglig dose 2 mg/kg metylprednisolon (eller tilsvarende) intravenøst inntil vasopressor og oksygen ikke lenger er nødvendig. Trapp deretter ned*
Symptomer som krever aggressiv intervensjon: - hypoksi som krever tilførsel av høyflow-oksygen eller - hypotensjon som krever høye doser med, eller flere, vasopressorer	Høyflow-oksygen. Intravenøse væsker og høydose vasopressor(er). Behandle annen organotoksitet etter lokale retningslinjer	- 8 mg/kg (maks. 800 mg) ved kroppsvekt ≥ 30 kg - 12 mg/kg ved kroppsvekt < 30 kg Dersom ingen bedring, gjenta hver 8. time (maks. totalt 4 doser)*	
Livstruende symptomer: - hemodynamisk ustabilitet til tross for intravenøse væsker og vasopressorer - tiltagende pustevansker - rask klinisk forverring	Mekanisk ventilasjon. Intravenøse væsker og høydose vasopressor(er). Behandle annen organotoksitet etter lokale retningslinjer		
* Dersom ingen bedring ses etter behandling med tocilizumab og steroider, vurder andre anti-cytokin- og anti-T-cellebehandlinger etter institusjonsprosedyrer og publiserte retningslinjer.			

Alternative behandlingsstrategier for cytokinfrigjøringsyndrom kan implementeres basert på passende institusjonelle eller akademiske retningslinjer.

Nevrologiske bivirkninger

Nevrologiske bivirkninger, spesielt encefalopati, forvirringstilstand eller delirium forekommer hyppig med Kymriah og kan være alvorlig eller livstruende (se pkt. 4.8). Andre manifestasjoner inkluderte nedsatt bevissthetsnivå, krampeanfall, afasi og taleforstyrrelser. De fleste nevrologiske bivirkningene oppsto innen 8 uker etter infusjon av Kymriah og var forbigående. Median tid før de første nevrologiske bivirkninger inntraff til enhver tid etter infusjon av Kymriah var 9 dager ved B-ALL, 6 dager ved DLBCL og 9 dager ved FL. Median tid til de gikk over var 7 dager for B-ALL, 13 dager for DLBCL og 2 dager for FL. De nevrologiske bivirkningene kan oppstå samtidig med cytokinfrigjøringsyndrom, etter at cytokinfrigjøringsyndrom har gått over eller uten cytokinfrigjøringsyndrom.

Pasientene bør overvåkes for nevrologiske bivirkninger. Ved nevrologiske bivirkninger skal pasientene diagnostiseres og håndteres avhengig av den underliggende patofysiologien og i henhold til lokale retningslinjer.

Infeksjoner og febril nøytropeni

Pasienter som har en aktiv ukontrollert infeksjon, skal ikke starte behandling med Kymriah før infeksjonen er over. Før infusjon med Kymriah skal infeksjonsprofylakse gis i henhold til standard retningslinjer basert på omfanget av forutgående immunsuppressjon.

Alvorlige infeksjoner, herunder livstruende eller fatale infeksjoner, som i noen tilfeller oppstår sent, har forekommet hyppig hos pasienter etter infusjon med Kymriah (se pkt. 4.8). Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles etter behov. Antibiotika bør gis profylaktisk ved behov og overvåkingsprøver bør tas før og under behandling med Kymriah. Infeksjoner kan komplisere forløp og håndtering av cytokinfrigjøringsyndrom. Muligheten for opportunistiske infeksjoner i sentralnervesystemet bør vurderes hos pasienter med nevrologiske bivirkninger, og egnede diagnostiske evalueringer bør utføres.

Febril nøytropeni ble hyppig observert hos pasienter etter infusjon med Kymriah (se pkt. 4.8) og kan forekomme samtidig med cytokinfrigjøringsyndrom. Ved febril nøytropeni bør infeksjon vurderes og håndteres etter behov med bredspektret antibiotika, væske og andre understøttende tiltak etter klinisk behov.

Hos pasienter som oppnår komplett remisjon etter Kymriah kan medfølgende lave immunglobulinnivåer øke risikoen for infeksjoner. Oppfølging av tegn og symptomer på infeksjon implementeres i henhold til alder og standard retningslinjer.

Langvarige cytopenier

Pasienter kan ha cytopenier i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon med Kymriah og disse skal håndteres i henhold til standard retningslinjer. De fleste pasientene som hadde cytopenier ved dag 28 etter behandling med Kymriah hadde fått bedring til grad 2 eller lavere innen tre måneder etter behandling for pediatriske pasienter med ALL og DLBCL og innen seks måneder for pasienter med FL. Langvarig nøytropeni har vært assosiert med økt risiko for infeksjon. Myeloide vekstfaktorer, spesielt granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF) kan potensielt forverre cytokinfrigjøringsyndromsymptomer og anbefales ikke i de første 3 ukene etter infusjon med Kymriah eller før cytokinfrigjøringsyndrom har gått over.

Sekundære maligniteter

Pasienter som er behandlet med Kymriah kan utvikle sekundære maligniteter eller tilbakefall av sin kreft. De skal overvåkes for sekundære maligniteter resten av livet. Dersom en sekundær malignitet oppstår skal produsenten kontaktes for å få instruksjoner for hvordan det skal tas pasientprøver til testing.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi og agammaglobulinemi kan forekomme hos pasienter etter infusjon med Kymriah. Immunglobulinnivåene bør overvåkes etter behandling med Kymriah. Hos pasienter med lave immunglobulinnivåer bør forebyggende tiltak slik som infeksjonsforebyggende tiltak, antibiotikaprofylakse og immunglobulinerstatning igangsettes, tilpasset alder og standard retningslinjer.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorlig, har blitt observert i noen tilfeller. For å redusere risikoen for TLS bør pasienter med forhøyet urinsyre nivå eller høy tumorbyrde få allopurinol eller alternativ profylakse før infusjon med Kymriah. Tegn og symptomer på TLS bør overvåkes og hendelser bør håndteres i henhold til standard retningslinjer.

Samtidige sykdommer

Pasienter med tidligere aktiv sykdom i CNS eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon ble ekskludert fra studiene. Disse pasientene er sannsynligvis mer sensitive for konsekvenser av bivirkningene beskrevet under og krever spesiell oppfølging.

Forutgående stamcelletransplantasjon

Det anbefales ikke at pasienter får Kymriah innen 4 måneder etter en allogen stamcelletransplantasjon (SCT) fordi Kymriah potensielt kan forverre GVHD. Leukaferese for produksjon av Kymriah bør utføres minst 12 uker etter allogen stamcelletransplantasjon.

Serologisk testing

Det finnes ikke erfaring med produksjon av Kymriah til pasienter som tester positivt for HBV, HCV og hiv.

Screening for HBV, HCV og hiv må gjøres i henhold til kliniske retningslinjer før det høstes celler til produksjon. Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler rettet mot B-celler, og kan resultere i fulminant hepatitt, leversvikt og død.

Tidligere behandling med anti-CD19

Det finnes begrenset erfaring med Kymriah hos pasienter som tidligere har vært eksponert for behandling rettet mot CD19. Selv om aktivitet av tisagenlecleucel har blitt observert, er tilgjengelige data for begrensede til å foreta en tilstrekkelig vurdering av nytte/risiko-profilen hos disse pasientene. Kymriah anbefales ikke dersom pasienten har fått tilbakefall av CD19-negativ leukemi etter tidligere anti-CD19-behandling.

Interferens med virologisk testing

På grunn av begrensede og korte sekvenser med identisk genetisk informasjon mellom lentivirusvektoren som brukes til å lage Kymriah og hiv kan noen kommersielle nukleinsyretester (NAT) for hiv gi falskt positive resultater.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimetylsulfoksid (DMSO) og dekstran 40 i Kymriah. Alle pasienter skal observeres nøye under infusjonstiden.

Langsiktig oppfølging

Det er forventet at pasientene skrives inn i et register, slik at sikkerheten og effekten av Kymriah kan forstås bedre på lang sikt.

Innhold av natrium og kalium

Dette legemidlet inneholder 24,3 til 121,5 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 1 til 6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som ”kaliumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske eller farmakodynamiske legemiddelinteraksjonsstudier med tisagenlekleucel har blitt utført i hverken den pediatriske eller voksne populasjonen. Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer T-cellefunksjon har ikke vært formelt studert. Administrasjon av lavdose steroider i henhold til behandlingsalgoritmen for håndtering av cytokinfrigjøringssyndrom påvirker ikke ekspansjon og persistens av CAR-T-celler. Samtidig administrasjon av legemidler som stimulerer T-cellefunksjon har ikke vært undersøkt og effektene er derfor ikke kjent.

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende vaksiner under eller etter behandling med Kymriah er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende vaksiner i minst 6 uker før start av lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Kymriah og til immun gjenvinning etter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Hos kvinner i fertil alder bør graviditetsstatus sjekkes før start av behandling med Kymriah.

Se preparatomtalen til den lymfodepleterende kjemoterapien angående informasjon om behov for effektiv prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Det finnes ikke nok eksponeringsdata til å gi en anbefaling om hvor lenge prevensjon må brukes etter behandling med Kymriah.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tisagenlekleucel hos gravide kvinner. Ingen dyrestudier har vært utført med tisagenlekleucel for å undersøke om det kan forårsake fosterskade når det gis til en gravid kvinne (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om tisagenlekleucel potensielt kan overføres til fosteret via placenta og forårsake fostertoksitet, inkludert B-cellelymfocytopeni. Kymriah er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Gravide kvinner bør informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Graviditet etter behandling med Kymriah bør diskuteres med behandlende lege. Gravide kvinner som har fått Kymriah kan ha hypogammaglobulinemi. Immunglobulinnivået skal måles hos nyfødte av mødre som har blitt behandlet med Kymriah.

Amming

Det er ukjent om tisagenlekleucel-celler blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Kvinner som ammer bør informeres om mulig risiko for det diende spedbarnet.

Etter administrasjon av Kymriah bør amming diskuteres med behandlende lege.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Kymriah på fertilitet. Effektene av Kymriah på fertilitet hos hanner og hunner har ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

På grunn av potensialet for nevrologiske bivirkninger, inkludert endret mental status eller krampeanfall, har pasienter som har fått Kymriah, risiko for endret eller redusert bevissthet eller koordinasjon, og må avstå fra å kjøre bil eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i 8 uker etter infusjon med Kymriah.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsvurderingene er basert på totalt 424 pasienter (med pediatriske og unge voksne pasienter med B-ALL, DLBCL og FL) som fikk infusjon med Kymriah i tre pivotale multisenterstudier.

B-ALL

Bivirkningene som er beskrevet i dette avsnittet, ble karakterisert hos 212 pasienter som fikk infusjon med Kymriah i den pivotale kliniske studien CCTL019B2202 og i de understøttende studiene CCTL019B2205J og CCTL019B2001X.

De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene var cytokinfrigjøringssyndrom (75 %), infeksjoner (70 %), hypogammaglobulinemi (49 %), feber (43 %) og nedsatt appetitt (28 %).

De vanligste hematologiske laboratorieavvikene var redusert antall hvite blodceller (100 %), redusert hemoglobinnivå (99 %), redusert antall nøytrofile (98 %), redusert antall lymfocytter (98 %) og redusert antall blodplater (95 %).

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble rapportert hos 86 % av pasientene. Den vanligste ikke-hematologiske bivirkningen av grad 3 og 4 var cytokinfrigjøringssyndrom (37 %).

De vanligste hematologiske laboratorieavvikene av grad 3 og 4 var redusert antall hvite blodceller (97 %), redusert antall lymfocytter (94 %), redusert antall nøytrofile (96 %), redusert antall blodplater (70 %) og redusert hemoglobinnivå (46 %).

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble oftere observert innen de første 8 ukene etter infusjon (78 % av pasientene) sammenlignet med 8 uker etter infusjon (49 % av pasientene).

DLBCL

Bivirkningene som er beskrevet i dette avsnittet, ble karakterisert hos 115 pasienter som fikk infusjon med Kymriah i én global internasjonal multisenterstudie, dvs. den pågående pivotale kliniske studien CCTL019C2201.

De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene var cytokinfrigjøringssyndrom (57 %), infeksjoner (58 %), feber (35 %), diaré (31 %), kvalme (29 %), fatigue (27 %) og hypotensjon (25 %).

De vanligste hematologiske laboratorieavvikene var redusert antall lymfocytter (100 %), redusert antall hvite blodceller (99 %), redusert hemoglobinnivå (99 %), redusert antall nøytrofile (97 %) og redusert antall blodplater (95 %).

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble rapportert hos 88 % av pasientene. De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 og 4 var infeksjoner (34 %) og cytokinfrigjøringssyndrom (23 %).

De vanligste (> 25 %) hematologiske laboratorieavvikene av grad 3 og 4 var redusert antall lymfocytter (95 %), redusert antall nøytrofile (82 %), redusert antall hvite blodceller (78 %), redusert hemoglobinnivå (59 %) og redusert antall blodplater (56 %).

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble oftere observert innen av de første 8 ukene etter infusjon (82 %) sammenlignet med 8 uker etter infusjon (48 %).

FL

Bivirkningene som er beskrevet i dette avsnittet, ble karakterisert hos 97 pasienter som fikk infusjon med Kymriah i én global internasjonal multisenterstudie, dvs. den pågående pivotale kliniske studien CCTL019E2202.

De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene (> 25 %) var cytokinfrigjøringssyndrom (50 %), infeksjoner (50 %) og hodepine (26 %).

De vanligste hematologiske laboratorieavvikene var redusert hemoglobinnivå (94 %), redusert antall lymfocytter (92 %), redusert antall hvite blodceller (91 %), redusert antall nøytrofile (89 %) og redusert antall blodplater (89 %).

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble rapportert hos 75 % av pasientene. De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 og 4 var infeksjoner (16 %).

De vanligste (> 25 %) grad 3 og 4 hematologiske laboratorieavvikene var redusert antall lymfocytter (87 %), redusert antall hvite blodceller (74 %), redusert antall nøytrofile (71 %), redusert antall blodplater (26 %) og redusert hemoglobinnivå (25 %).

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble oftere observert innen de første 8 ukene etter infusjon (70 %) sammenlignet med 8 uker etter infusjon (40 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er beskrevet i dette avsnittet ble identifisert hos 79, 115 og 97 pasienter i de pågående pivotale kliniske multisenterstudiene (CCTL019B2202, CCTL019C2201 og CCTL019E2202), samt hos 64 og 69 pasienter i de understøttende studiene (CCTL019B2205J og CCTL019B2001X). Bivirkninger fra disse kliniske studiene (tabell 2) er listet opp etter MedDRAs organklasser. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med den hyppigste bivirkningen først, etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger observert i kliniske studier

Infeksiøse og parasittære sykdommer¹⁾	
Svært vanlige:	Infeksjoner – uspesifisert patogen, virusinfeksjoner, bakterieinfeksjoner
Vanlige:	Soppinfeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, febril nøydropeni, nøydropeni, trombocytopeni
Vanlige:	Leukopeni, pancytopeni, koagulopati, lymfopeni
Mindre vanlige:	B-celleaplasi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært vanlige:	Cytokinfrigjøringssyndrom, hypogammaglobulinemi ²⁾
Vanlige:	Infusjonsrelatert reaksjon, transplantat-mot-vert-sykdom ³⁾ , hemofagocytisk lymfohistiocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Nedsatt appetitt, hypokalemi, hypofosfatemi
Vanlige:	Hypomagnesemi, hypoalbuminemi ⁴⁾ , hyperglykemi, hyponatremi, hyperurikemi ⁵⁾ , hyperkalsemi, tumorlysesyndrom, hyperkalemi, hyperfosfatemi ⁶⁾ , hypernatremi, hyperferritinemi ⁷⁾ , hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypermagnesemi

Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Angst, delirium ⁸⁾ , søvnforstyrrelser ⁹⁾
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine ¹⁰⁾ , encefalopati ¹¹⁾
Vanlige:	Svimmelhet ¹²⁾ , perifer nevropati ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , motorisk dysfunksjon ¹⁵⁾ , krampeanfall ¹⁶⁾ , taleforstyrrelser ¹⁷⁾ , nevralgi ¹⁸⁾
Mindre vanlige:	Iskemisk hjerneslag, ataksi ¹⁹⁾ , immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom**
Øyesykdommer	
Vanlige:	Synssvekkelse ²⁰⁾
Hjertesykdommer	
Svært vanlige:	Takykardi ²¹⁾
Vanlige:	Hjertesvikt ²²⁾ , hjertestans, atrieflimmer
Mindre vanlige:	Ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	
Svært vanlige:	Blødning ²³⁾ , hypotensjon ²⁴⁾ , hypertensjon
Vanlige:	Trombose ²⁵⁾ , kapillærlekkasjesyndrom
Mindre vanlige:	Flushing
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Hoste ²⁶⁾ , dyspné ²⁷⁾ , hypoksi
Vanlige:	Orofaryngeale smerter ²⁸⁾ , lungeødem ²⁹⁾ , tett nese, pleuraeffusjon, takypné
Mindre vanlige:	Akutt lungesviktsyndrom, lungeinfiltrater
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse, magesmerter ³⁰⁾
Vanlige:	Stomatitt, abdominal distensjon, munntørrehet, ascites
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Utslett ³¹⁾
Vanlige:	Pruritus, erytem, hyperhidrose, nattesvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi, muskel- og skjelettsmerter ³²⁾
Vanlige:	Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige:	Akutt nyreskade ³³⁾
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Feber, fatigue ³⁴⁾ , ødem ³⁵⁾ , smerter ³⁶⁾
Vanlige:	Influensalignende sykdom, asteni, multiorgansviktsyndrom, frysninger
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Redusert antall lymfocytter*, redusert antall hvite blodceller*, redusert hemoglobinnivå*, redusert antall nøytrofile *, redusert blodplatetall*, økt leverenzym ³⁷⁾
Vanlige:	Økt bilirubin i blod, vektnedgang, redusert blodfibrinogen, økt internasjonal normalisert ratio, økt nivå av fibrin-D-dimer, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, forlenget protrombintid
1)	Presenterte infeksjoner og parasittære sykdommer reflekterer overordnede gruppebetegnelser.
2)	Hypogammaglobulinemi inkluderer redusert nivå av immunglobulin A i blod, redusert nivå av immunglobulin G i blod, redusert nivå av immunglobulin M i blod, hypogammaglobulinemi, immunsvikt, vanlig variabel immunsvikt og redusert nivå av immunglobuliner.
3)	Transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) inkluderer GvHD, GvHD i gastrointestinaltraktus, GvHD i huden.
4)	Hypoalbuminemi inkluderer redusert blodalbumin, hypoalbuminemi.
5)	Hyperurikemi inkluderer økt urinsyre i blod, hyperurikemi.
6)	Hyperfosfatemi inkluderer økt fosfor i blod, hyperfosfatemi.

- 7) Hyperferritinemi inkluderer hyperferritinemi, økt serumferritin
- 8) Delirium inkluderer uro, delirium, hallusinasjon, synshallusinasjon, irritabilitet og rastløshet.
- 9) Søvnforstyrrelser inkluderer insomni, mareritt og søvnforstyrrelser.
- 10) Hodepine inkluderer hodepine og migrene.
- 11) Encefalopati inkluderer automatisme, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, redusert bevissthetsnivå, oppmerksomhetsforstyrrelse, encefalopati, letargi, dårlig hukommelse, endret mental status, metabolsk encefalopati, søvnighet og unormale tanker. Sammen med andre symptomer er encefalopati et dominerende trekk ved immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).
- 12) Svimmelhet inkluderer svimmelhet, presynkope og synkope.
- 13) Perifer nevropati inkluderer dysestesi, hyperestesi, hypoestesi, perifer nevropati, parestesi og perifer sensorisk nevropati.
- 14) Tremor inkluderer dyskinesi og tremor.
- 15) Motorisk dysfunksjon inkluderer muskelkramper, muskelrykninger, myoklonus og myopati.
- 16) Krampeanfall inkluderer generalisert tonisk-klonisk anfall, krampeanfall og status epilepticus.
- 17) Taleforstyrrelser inkluderer afasi, dysartri og taleforstyrrelser.
- 18) Nevralgi inkluderer nevralgi og isjias.
- 19) Ataksi inkluderer ataksi og dysmetri.
- 20) Synssvekkelse inkluderer tåkesyn og synssvekkelse.
- 21) Takykardi inkluderer sinustakykardi, supraventrikulær takykardi, takykardi
- 22) Hjertesvikt inkluderer hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon og høyre ventrikkeldysfunksjon.
- 23) Blødning inkluderer analblødning, blodblemme, blod i urin, blødning ved innstikksted for kateter, cerebraltblødning, konjunktivalblødning, kontusjon, cystittblødning, disseminert intravaskulær koagulasjon, blødende duodenalsår, ekkymose, epistakse, øyekontusjon, gastrointestinalblødning, gingivalblødning, hemartrose, hematemese, hematochezi, hematoma, hematuri, hemoptyse, kraftig menstruasjonsblødning, hematoma ved injeksjonssted, intermenstruell blødning, tykktarmsblødning, leppeblødning, melena, munnblødning, slimhinneblødning, blodblemme i munnen, periorbital blødning, peritonealblødning, petekkier, faryngeal blødning, postoperativ blødning, lungeblødning, purpura, rektalblødning, retinalblødning, blødning i område med stomi, subkutan hematoma, subdural hematoma, subdural blødning, alveoleblødning, trakealblødning, traumatisk hematoma, tumorblødning, blødning i øvre gastrointestinaltraktus og vaginalblødning.
- 24) Hypotensjon inkluderer hypotensjon og ortostatisk hypotensjon.
- 25) Trombose inkluderer dyp venetrombose, embolisme, lungeembolisme, trombose, vena cava-trombose og venøs trombose.
- 26) Hoste inkluderer hoste, produktiv hoste og øvre luftveishostesyndrom.
- 27) Dyspné inkluderer akutt respirasjonssvikt, dyspné, dyspné ved anstrengelse, pusteproblemer og respirasjonssvikt.
- 28) Orofaryngeale smerter inkluderer munnsmerter og orofaryngeale smerter.
- 29) Lungeødem inkluderer akutt lungeødem og lungeødem.
- 30) Magesmerter inkluderer mageubehag, magesmerter, smerter i nedre del av magen, smerter i øvre del av magen og gastrointestinale smerter.
- 31) Utslett inkluderer dermatitt, akneiform dermatitt, kontaktdermatitt, utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett og kløende utslett.
- 32) Muskel- og skjelettsmerter inkluderer ryggsmert, beinsmerter, smerter i siden, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel- og skjelettsmerter, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmert.
- 33) Akutt nyreskade inkluderer akutt nyreskade, anuri, azotemi, unormalt nivå av kreatinin i blod, økt kreatinin i blod, økt urea i blod, nyresvikt, nyretubulidysfunksjon og nyretubulinektrose.
- 34) Fatigue inkluderer fatigue og malaise.
- 35) Ødem inkluderer ansiktsødem, væskeretensjon, generalisert ødem, hypervolemi, lokalisert ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem og perifer hevelse.
- 36) Smerter inkluderer smerter og smerter i ekstremiteter.
- 37) Økt leverenzym inkluderer økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt leverenzym, økte transaminaser.

*	Frekvensen er basert på laboratorieverdier. Pasientene er talt med kun for den høyeste graden observert etter baseline.
**	Forkortet til ICANS. Symptomer eller tegn kan være progressive og kan inkludere afasi, endret bevissthetsnivå, svekkede kognitive ferdigheter, motorisk svakhet, krampeanfoll og cerebralt ødem.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom

I de kliniske studiene hos barn og unge voksne med B-ALL (N = 212) ble cytokinfrigjøringssyndrom rapportert hos 75 % av pasientene (37 % med grad 3 eller 4; 0,5 % [1 pasient] med fatalt utfall).

I den pågående kliniske studien av DLBCL (N = 115) ble cytokinfrigjøringssyndrom rapportert hos 57 % av pasientene (23 % med grad 3 eller 4).

I den pågående kliniske studien av FL (N = 97) ble cytokinfrigjøringssyndrom rapportert hos 50 % av pasientene. Ingen tilfeller av grad 3 eller 4 ble rapportert.

Cytokinfrigjøringssyndrom ble gradert etter Penn-kriterier i studiene hos barn og unge voksne med B-ALL og DLBCL som følger: grad 1: milde bivirkninger, bivirkninger som krever støttende behandling; grad 2: moderate bivirkninger, bivirkninger som krever intravenøs behandling; grad 3: alvorlige bivirkninger, bivirkninger som krever lavdose vasopressorer eller oksygentilførsel; grad 4: livstruende bivirkninger, de som krever høydose vasopressorer eller intubering; grad 5: død.

Cytokinfrigjøringssyndrom ble gradert etter Lee-kriterier i studien på FL som følger: grad 1: milde generelle symptomer som krever symptomatisk behandling; grad 2: symptomer som krever moderat intervensjon som lavflow-oksygentilførsel eller lavdose vasopressor; grad 3: symptomer som krever aggressiv intervensjon som høyflow-oksygentilførsel og høydose vasopressor; grad 4: livstruende symptomer som krever intubering; grad 5: død.

For klinisk håndtering av cytokinfrigjøringssyndrom, se pkt. 4.4 og tabell 1.

Infeksjoner og febril nøytropeni

Hos pasienter med B-ALL forekom alvorlige infeksjoner (grad 3 eller høyere), som kan være livstruende eller fatale, hos 36 % av pasientene etter infusjon av Kymriah. Totalforekomsten (alle grader) var 70 % (uspesifiserte 55 %, virale 31 %, bakterielle 24 % og fungale 12 %) (se pkt. 4.4). 41 % av pasientene fikk en eller annen form for infeksjon i løpet av de første 8 ukene etter infusjon av Kymriah.

Hos pasienter med DLBCL forekom alvorlige infeksjoner (grad 3 og høyere), som kan være livstruende eller fatale, hos 34 % av pasientene. Totalforekomsten (alle grader) var 58 % (uspesifiserte 48 %, bakterielle 15 %, fungale 11 % og virale 11 %) (se pkt. 4.4). 37 % av pasientene fikk en eller annen form for infeksjon i løpet av de første 8 ukene.

Hos pasienter med FL forekom alvorlige infeksjoner (grad 3 eller 4) hos 16 % av pasientene. Totalforekomsten (alle grader) var 50 % (uspesifiserte 36 %, virale 17 %, bakterielle 6 % og fungale 2 %) (se pkt. 4.4). 19 % av pasientene fikk en eller annen form for infeksjon i løpet av de første 8 ukene.

Alvorlig febril nøytropeni (grad 3 eller 4) ble observert hos 26 % av barn og unge voksne med B-ALL, hos 17 % av pasientene med DLBCL og hos 12 % av pasientene med FL. Se pkt. 4.4 for håndtering av febril nøytropeni før og etter infusjon med Kymriah.

Langvarige cytopenier

Cytopenier er svært vanlig basert på tidligere kjemoterapi og behandling med Kymriah.

Alle barn og unge voksne med B-ALL hadde på et tidspunkt cytopeni av grad 3 eller 4 etter infusjon med Kymriah. Cytopenier av grad 3 og 4 som ikke hadde opphørt innen dag 28 etter infusjon med Kymriah, basert på laboratoriefunn, inkluderte redusert antall hvite blodceller (50 %), nøytrofile (56 %), lymfocytter (43 %) og trombocytter (32 %) og redusert hemoglobinnivå (11 %).

Alle voksne pasienter med DLBCL hadde på et tidspunkt cytopenier av grad 3 og 4 etter infusjon med Kymriah. Cytopenier av grad 3 eller 4 som ikke hadde opphørt innen dag 28, basert på laboratoriefunn, inkluderte redusert antall trombocytter (39 %), lymfocytter (29 %), nøytrofile (25 %) og hvite blodceller (21 %) og redusert hemoglobinnivå (14 %).

Hos voksne pasienter med FL hadde 99 % på et tidspunkt cytopenier av grad 3 og 4 etter infusjon med Kymriah. Cytopenier av grad 3 eller 4 som ikke hadde opphørt innen dag 28 etter infusjon med Kymriah, basert på laboratoriefunn, inkluderte redusert antall lymfocytter (23 %), trombocytter (17 %), nøytrofile (16 %), hvite blodceller (13 %) og redusert hemoglobinnivå (3 %).

Nevrologiske bivirkninger

De fleste nevrotoksiske bivirkningene forekom innen 8 uker etter infusjon og var forbigående.

Hos barn og unge voksne med B-ALL forekom tilfeller av alvorlige nevrologiske bivirkninger som encefalopati og/eller delirium hos 32 % av pasientene (10 % var grad 3 eller 4) i løpet av 8 uker etter infusjon av Kymriah. Hos pasienter med DLBCL forekom tilfeller av encefalopati og/eller delirium hos 20 % av pasientene (11 % var grad 3 eller 4) i løpet av 8 uker etter infusjon av Kymriah. Hos pasienter med FL forekom disse hos 9 % av pasientene (1 % var grad 3 eller 4) i løpet av 8 uker etter infusjon med Kymriah. Blant nevrotoksiske bivirkninger hos pasienter med FL forekom immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) hos 4 % av pasientene (1 % var grad 3 eller 4), alle i løpet av 8 uker etter infusjon med Kymriah.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi ble rapportert hos 49 % av pasientene behandlet med Kymriah mot r/r ALL, hos 17 % av pasientene med r/r DLBCL og hos 17 % av pasientene med r/r FL.

Gravide kvinner som har fått Kymriah, kan ha hypogammaglobulinemi. Immunglobulinnivåene skal måles hos nyfødte av mødre som har blitt behandlet med Kymriah.

Immunogenitet

I kliniske studier ble humoral immunogenitet av tisagenlekleucel målt ved å bestemme anti-murine CAR19-antistoffer (anti-mCAR19) i serum før og etter administrasjon. De fleste pasientene testet positivt for anti-mCAR19 før administrasjon ved ALL hos barn og unge voksne (B2202, B2205J, B2001X, 84,0 %), DLBCL hos voksne (C2201, 93,9 %) pasienter og FL hos voksne (E2202, 66,0 %) pasienter.

Behandlingsinduserte anti-mCAR19-antistoffer ble påvist hos 40,5 % av barn og unge voksne med ALL (B2202), hos 8,7 % av voksne med DLBCL og hos 28,7 % av voksne med FL. Preeksisterende og behandlingsinduserte antistoffer var ikke assosiert med påvirkning på klinisk respons og hadde ikke betydning for ekspansjon og persistens av tisagenlekleucel. Det finnes ikke evidens for at preeksisterende og behandlingsinduserte anti-mCAR19-antistoffer påvirker sikkerhet eller effekt av Kymriah.

T-cellemedierte immunogenitetsresponser ble ikke observert ved B-ALL hos barn og unge voksne, r/r DLBCL hos voksne eller ved FL hos voksne.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til tisagenlekleucel hos pediatriske pasienter med r/r B-ALL fra 3 år og eldre ble vurdert hos 212 pasienter i den pivotale studien B2202 og de understøttende studiene B2205J og B2001X. Hovedandelen av pasientene (81 %) var under 18 år (65/79 i B2202, 54/64 i B2205J og 52/69 i B2001X). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos pediatriske pasienter er vist i «Oppsummering av sikkerhetsprofilen» og tabell 2 ovenfor.

Sikkerheten til tisagenlekleucel hos pediatriske pasienter med B-ALL under 3 år ble vurdert i observasjonsstudien B2401 (n = 43) hvor den samlede sikkerhetserfaringen generelt tilsvarte den kjente sikkerhetsprofilen til tisagenlekleucel.

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger har blitt identifisert etter markedsføring av Kymriah gjennom spontane kasusrapporter, litteraturkasus, programmer for utvidet tilgang og andre kliniske studier enn de globale registreringsstudiene. Siden disse bivirkningene er frivillig rapportert fra en populasjon med ukjent størrelse, er det ikke alltid mulig å gi et pålitelig estimat av frekvensen eller å etablere en årsakssammenheng med eksponering for tisagenlekleucel.

Ukjent frekvens: Anafylaktisk reaksjon/infusjonsrelatert reaksjon, nevrotoksisitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Overdosering har ikke blitt rapportert.

Den potensielle risikoen ved overdosering er en økt sannsynlighet for å utvikle CRS, inkludert alvorlig CRS. Se pkt. 4.2 for nøye overvåkning. Se pkt. 4.4 for symptomer på og håndtering av CRS.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XL04.

Virkningsmekanisme

Tisagenlekleucel er en autolog, immuncellulær kreftbehandling hvor pasientens egne T-celler reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de kan identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. CAR består av et murint enkeltkjedet antistofffragment som gjenkjenner CD19 og som er koblet til intracellulære signaleringsdomener fra 4-1BB (CD137) og CD3 zeta. CD3 zeta-komponenten er nødvendig for å sette i gang T-celleaktivering og antitumoraktivitet, mens 4-1BB fremmer ekspansjon og persistens av tisagenlekleucel. Ved binding til celler som uttrykker CD19 overfører CAR et signal som fører til T-celleekspansjon og persistens av tisagenlekleucel.

Klinisk effekt og sikkerhet

Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

Sikkerhet og effekt av behandling med Kymriah hos barn og unge voksne opp til og med 25 års alder med residivert eller refraktær (r/r) B-ALL ble undersøkt hos totalt 203 pasienter i én hovedstudie (B2202, N = 79) og to tilleggsstudier (B2205J, N = 64, og B2101J, N = 60), som var åpne fase I/II-studier med én arm. Hos alle pasientene ble det tappet leukaferesemateriale som ble frosset ned før eller da de ble inkludert i studien.

Hovedstudien B2202 (ELIANA) er en multisenter, énarmeret fase II-studie hos barn og unge voksne med r/r B-ALL. Av de 97 pasientene inkludert i hovedkohorten fikk 79 infusjon med Kymriah, mens for 8 pasienter (8 %) kunne Kymriah ikke produseres. Årsaker til behandlingsavbrudd før infusjon med Kymriah inkluderte død (n = 7, 7 %) eller bivirkninger (n = 3, 3 %) mens man ventet på produksjon av Kymriah i den kliniske studien. Median varighet av studieoppfølging definert som tiden fra infusjon med Kymriah til dato for fullførelse eller avbrudd i oppfølgingen før dato for data cut-off var 28,5 måneder (variasjon: 0,4-65,5). Median tid fra infusjon med Kymriah til dato for data cut-off var 79,4 måneder (variasjon: 59,7-90,3).

En oppsummering av baseline-informasjon for inkluderte og infunderte pasienter er presentert i tabell 3. Hovedandelen av pasienter (69/79, 87 %) fikk midlertidig behandling ("bridging") i påvente av behandling med Kymriah. Totalt 76 av 79 pasienter (96 %) som fikk infusjon med Kymriah fikk også lymfodepleterende kjemoterapi etter inklusjon i studien og før infusjon av én enkeltdose med Kymriah (se pkt. 4.2 for premedisinering med lymfodepleterende kjemoterapi).

Tabell 3 Studie B2202: Baseline-informasjon for den inkluderte og den infunderte pasientpopulasjonen

	Inkluderte N = 97 n (%)	Infunderte N = 79 n (%)
Alder (år)		
Gjennomsnitt (standardavvik)	12 (5,48)	12 (5,38)
Median (minimum – maksimum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Alderskategori (år) - n (%)		
< 10 år	40 (41,2)	32 (40,5)
≥ 10 år og < 18 år	40 (41,2)	33 (41,8)
≥ 18 år	17 (17,5)	14 (17,7)
Kjønn - n (%)		
Menn	54 (55,7)	45 (57,0)
Kvinner	43 (44,3)	34 (43)
Sykdomsstatus - n (%)		
Primær-refraktær ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Residivert sykdom ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Foregående stamcelletransplantasjoner - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primær-refraktær: Har aldri hatt en morfologisk komplett remisjon (CR) før studien;		
² Residivert sykdom: Har hatt minst ett residiv før studien		

Effekt ble målt ved det primære endepunktet total remisjonsrate (overall remission rate, ORR), som inkluderer beste totalrespons som komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon av blodtall (CRi) innen 3 måneder etter infusjon, vurdert av en uavhengig evalueringskomité (Independent Review Committee, IRC). Effekt ble også målt ved sekundære endepunkter som inkluderte varighet av remisjon (duration of remission, DOR) og andelen pasienter som oppnådde CR eller CRi med minimal restsykdom (minimal residual disease, MRD)

< 0,01 % ved flowcytometri (MRD-negative). Se tabell 4 for effektresultater fra denne studien. ORR var konsistent på tvers av undergruppene. Åtte pasienter (10,1 %) som oppnådde CR/CRi etter infusjon av Kymriah, fikk hematopoietisk stamcelletransplantasjon mens de var i remisjon. Av disse gikk 6 av pasientene (7,6 %) videre til transplantasjon innen de første 6 månedene etter infusjon mens de var i remisjon. Kymriah ble administrert ved et behandlingssted som var kvalifisert for behandling med Kymriah både til pasienter som var innlagt og som fikk behandlingen poliklinisk.

Tabell 4 Studie B2202: Effektresultater hos barn og unge voksne med residivert/refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (ALL)

Primært endepunkt	Inkluderte pasienter N = 97	Infunderte pasienter N = 79
Total remisjonsrate (ORR) innen 3 måneder^{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)
Viktig sekundært endepunkt	N = 97	N = 79
CR eller Cri med MRD-negativ benmarg ^{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
Varighet av remisjon (DOR)⁷	N = 66	N = 66
% sannsynlighet for ingen hendelser ved 12 måneder	67,4	67,4
% sannsynlighet for ingen hendelser ved 30 måneder	56,2	56,2
Median (måneder) (95 % KI)	46,8 (17,8, NE ⁹)	46,8 (17,8, NE)
Annet sekundært endepunkt	N = 97	N = 79
Total overlevelse (OS) ⁸		
% sannsynlighet for overlevelse ved 36 måneder	52,8	63,5
Median (måneder) (95 % KI)	47,9 (19,4, NE)	Ikke nådd (45,6, NE)
¹ Krever at remisjonsstatus vedvarer i minst 28 dager uten klinisk evidens på tilbakefall. ² Nominell ensidig eksakt p-verdi ved H0: ORR ≤ 20 % vs. Ha: ORR > 20 % ³ CR (komplett remisjon) ble definert som < 5 % blaster i benmarg, sirkulerende blaster i blod < 1 %, ingen evidens for ekstramedullær sykdom og fullstendig normalisering av blodtall (blodplater > 100 000/mikroliter og absolutt nøytrofilitall [ANC] > 1 000/mikroliter) uten blodoverføring. ⁴ CRi (komplett remisjon med ufullstendig normalisering av blodceller) ble definert som < 5 % blaster i benmarg, sirkulerende blaster i blod < 1 %, ingen evidens på ekstramedullær sykdom, og uten fullstendig normalisering av perifer blodtelling med eller uten blodoverføring. ⁵ MRD (minimal residual disease, minimal restsykdom)-negativ ble definert som MRD ved flowcytometri < 0,01 %. ⁶ Nominell énsidig eksakt p-verdi basert på H0: Rate for MRD-negative remisjon ≤ 15 % vs. Ha: > 15 %. ⁷ DOR ble definert som tid fra start av CR eller CRi til residiv eller død på grunn av underliggende indikasjon, det som inntraff først (N = 66). Én pasient oppnådde remisjon etter 3 måneder. ⁸ OS ble definert som tid fra dato for infusjon av Kymriah til dato for død av enhver årsak for infunderte pasienter og tid fra dato for inklusjon til dato for død av enhver årsak for inkluderte pasienter. ⁹ Ikke estimerbar ("Not estimable")		

Den understøttende studien B2205J (ENSIGN) var en multisenter, énarmet fase II-studie hos barn og unge voksne med r/r B-ALL. Studien hadde samme studiedesign og inkluderte sammenlignbare pasientpopulasjoner som den pivotale studien B2202. Hovedforskjellen mellom de to studiene var definisjonen av det primære effektendepunktet ORR, som ble målt innen 6 måneder etter infusjon med Kymriah i studien B2205J, sammenlignet med 3 måneder i den pivotale studien. Av de 75 inkluderte pasientene fikk 64 infusjon med Kymriah. For 5 pasienter (6,7 %) kunne ikke Kymriah produseres, og 6 pasienter (8,0 %) døde mens de ventet på produksjon av Kymriah i den kliniske studien. Median varighet av studieoppfølging definert som tiden fra infusjon med Kymriah til dato for fullføring eller avbrudd i oppfølgingen før dato for data cut-off i de endelige analysene var 12,2 måneder (variasjon: 0,4-49,3). Median tid fra infusjon med Kymriah til dato for data cut-off var 31,7 måneder (variasjon: 17,6-56,0).

Blant pasientene som fikk infusjon, var median alder 12,5 år (variasjon: 3 til 25), 34 (53,1 %) var kvinner og 30 (46,9 %) var menn, 10,9 % hadde primær refraktær sykdom, 89,1 % hadde residivert sykdom og 43,8 % av pasientene hadde minst én tidligere hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Sykdoms karakteristika ved baseline var like hos de inkluderte pasientene med tanke på alder (median alder 13,0 år, variasjon: 3 til 25), kjønn (46,7 % kvinner og 53,3 % menn), primær refraktærhet (10,7 %) og historikk med tidligere transplantasjon (42,7 %). Hovedandelen av infunderte pasienter (57/64, 89,1 %) fikk midlertidig behandling ("bridging") i påvente av behandling med Kymriah. Totalt 60 av 64 pasienter (93,8 %) som fikk infusjon med Kymriah, fikk også lymfodepleterende kjemoterapi etter inklusjon i studien og før infusjon av én enkeltdose med Kymriah.

Effekt ble fastslått ved det primære endepunktet ORR, som inkluderte beste totalrespons som CR eller CRi som vedvarte i minst 28 dager innen 6 måneder etter infusjon, vurdert av IRC. Effekt ble også målt ved sekundære endepunkter som inkluderte DOR, andelen pasienter som oppnådde CR eller CRi med MRD-negativ sykdomsstatus og OS. Blant pasientene som fikk infusjon, ble ORR vist hos 45 pasienter (70,3 %; 59,4 % CR og 10,9 % CRi). CR/CRi med MRD-negativ benmarg ble rapportert hos 43 pasienter (67,2 %). Median DOR ble ikke nådd og hendelsesfri sannsynlighet ved 12 måneder var 70,5 %. Sannsynligheten for overlevelse ved 24 måneder var 54,7 %. Median total overlevelse ble estimert til 29,9 måneder (95 % KI: 15,1, 42,4). OS-resultatene ble bekreftet i en oppdatert OS-analyse (dvs. median OS 29,9 måneder [95 % KI: 15,2, NE] med 57,6 % sannsynlighet for overlevelse ved 24 måneder, med en median oppfølging for OS på 25,9 måneder) som inkluderte pasienter som gikk over til en separat langsiktig oppfølgingsstudie. Syv pasienter (10,9 %) som oppnådde CR/CRi etter infusjon med Kymriah fikk hematopoietisk stamcelletransplantasjon under remisjon i studien. Av disse gikk 5 av pasientene (7,8 %) videre til transplantasjon innen de første 6 månedene etter infusjon. Effekteresultater rapportert for de inkluderte pasientene (n = 75) viser en ORR på 60,0 % (50,7 % CR og 9,3 % CRi; 57,3 % med MRD-negativ benmarg). Den rapporterte totale overlevelsen hos den inkluderte populasjonen samstemmer med populasjonen som fikk infusjon.

Spesielle populasjoner

Ingen forskjeller i effekt eller sikkerhet ble observert mellom de ulike aldersundergruppene.

Pasienter med aktiv CNS-leukemi

Av fire pasienter med aktiv CNS-leukemi (dvs. CNS-3) som var inkludert i studie B2101J, opplevde tre cytokinfrigjøringsyndrom (grad 2-4) og forbigående nevrologiske abnormaliteter (grad 1-3) som gikk over i løpet av 1-3 måneder etter infusjon. Én pasient døde på grunn av sykdomsprogresjon og de tre andre pasientene oppnådde CR eller CRi og lever fortsatt 1,5-2 år etter infusjonen.

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

Sikkerhet og effekt av Kymriah hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som hadde fått ≥ 2 linjer med kjemoterapi, inkludert rituksimab og antrasyklin, eller som hadde fått tilbakefall etter autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon, ble undersøkt i en multisenter, åpen, énarmet fase II-hovedstudie C2201 (JULIET). Pasienter med T-cellerikt/histiocyttrikt storcellet B-cellelymfom (THRBCL), primært kutant storcellet B-cellelymfom, primært mediastinalt B-cellelymfom (PMBCL), EBV-positivt DLBCL hos eldre, Richters transformasjon og Burkitts lymfom ble ikke inkludert i C2201-studien.

Av 167 pasienter som ble inkludert i C2201-studien fikk 115 pasienter infusjon med Kymriah. Omtrent 31 % av pasientene ble tatt ut av studien før infusjon med Kymriah. For 13 pasienter (8 %) kunne ikke Kymriah produseres. Andre årsaker til behandlingsavbrudd før infusjon med Kymriah inkluderte død (n = 16, 10 %), legens avgjørelse/primær sykdomsprogresjon (n = 16, 10 %), pasientens avgjørelse (n = 2, 1 %), protokollavvik (n = 1, 1 %) eller bivirkninger (n = 4, 2 %) mens man ventet på produksjon av Kymriah i den kliniske studien. Median varighet av studieoppfølging definert som tiden fra infusjon med Kymriah til dato for fullførelse eller avbrudd i oppfølgingen før dato for data cut-off i den endelige analysen var 7,7 måneder (variasjon: 0,4-61,0). Median tid fra infusjon med Kymriah til dato for data cut-off i den endelige analysen var 74,3 måneder (variasjon: 58,1-86,6).

En oppsummering av baseline-informasjon for inkluderte og infunderte pasienter er presentert i tabell 5. Hos alle pasientene ble det tappet leukaferese-startmateriale som ble frosset ned før eller ved inklusjon i studien. De fleste pasientene (103/115, 90 %) fikk midlertidig behandling ("bridging") for å stabilisere sykdommen. Type og varighet av den midlertidige behandlingen var opp til legen. 107/115 pasienter (93 %) fikk lymfodepleterende kjemoterapi før infusjon med Kymriah. Kymriah ble gitt som en enkeltdose ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-positive levedyktige T-celler) via intravenøs infusjon ved et behandlingssted kvalifisert for behandling med Kymriah både til pasienter som var innlagt og som fikk behandlingen poliklinisk.

Tabell 5 Studie C2201: Baseline-informasjon for den inkluderte og den infunderte pasientpopulasjonen

	Inkluderte N = 167 n (%)	Infunderte N = 115 n (%)
Alder (år)		
Gjennomsnitt (standardavvik)	56 (12,9)	54 (13,1)
Median (minimum – maksimum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Alderskategori (år) – n (%)		
< 65 år	120 (71,9)	89 (77,4)
≥ 65 år	47 (28,1)	26 (22,6)
Kjønn - n (%)		
Menn	105 (62,9)	71 (61,7)
Kvinner	62 (37,1)	44 (38,3)
Forutgående stamcelletransplantasjon – n (%)		
Nei	93 (55,7)	59 (51,3)
Ja	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadie III/IV-sykdom ved inklusjon i studien – n (%)		
Nei	36 (21,6)	27 (23,5)
Ja	131 (78,4)	88 (76,5)
Antall forutgående linjer med 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)
Sykdomsstatus – n (%)		
Refraktær til siste behandling	98 (58,7)	63 (54,8)
Residivert etter siste behandling	69 (41,3)	52 (45,2)

Effekten av Kymriah ble undersøkt ved primærendepunktet for beste totalresponsrate (ORR), som inkluderer komplett respons (CR) og partiell respons (PR) avgjort ved vurdering utført av en uavhengig evalueringskomité (IRC), i tillegg til sekundære endepunkter som inkluderte varighet av responsen (tabell 6).

Tabell 6 Studie C2201: Effekteresultater hos voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemiske behandlinger

	Inkluderte pasienter N = 167	Infunderte pasienter N = 115
Primært endepunkt	N = 147	N = 99
Total responsrate (ORR) (CR + PR)¹, n (%)	54 (36,7)	54 (54,5)
95 % KI	(28,9, 45,1)	(44,2, 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Respons ved måned 3	N = 147	N = 99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Respons ved måned 6	N = 147	N = 99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Varighet av respons (DOR)³	N = 54	N = 54
Median (måneder) (95 % KI)	Ikke nådd (10,0, NE ⁵)	Ikke nådd (10,0, NE ⁵)
% sannsynlighet for ingen tilbakefall ved 12 måneder	63,4	63,4
% sannsynlighet for ingen tilbakefall ved 24 måneder	60,8	60,8
% sannsynlighet for ingen tilbakefall ved 36 måneder	60,8	60,8
% sannsynlighet for ingen tilbakefall ved 54 måneder	60,8	60,8
Andre sekundære endepunkter	N = 167	N = 115
Totaloverlevelse (OS) ⁴		
% sannsynlighet ved 12 måneder	41,0	48,2
% sannsynlighet ved 36 måneder	29,4	36,6
% sannsynlighet ved 60 måneder	25,5	31,7
Median (måneder) (95 % KI)	8,2 (5,8, 11,7)	11,1 (6,6, 23,9)
¹ Primært endepunkt ble analysert for alle pasienter som fikk Kymriah produsert ved Novartis sitt produksjonssted i USA.		
² ORR er andelen pasienter med beste totalrespons (BOR) på CR eller PR basert på Lugano responskriterier (Cheson 2014); ikke-infunderte pasienter ble angitt som BOR = ukjent (dvs. ikke-respondere).		
³ DOR ble definert som tid fra oppnådd CR eller PR til tilbakefall eller død forårsaket av DLBCL, det som inntraff først.		
⁴ OS ble definert som tid fra dato for infusjon av Kymriah til dato for død uansett årsak (N = 115) og tid fra dato for inklusjon til dato for død uansett årsak for inkluderte pasienter (N = 167).		
⁵ Ikke estimerbar ("Not estimable")		

Blant de 41 pasientene som oppnådde CR hadde 16 pasienter til å begynne med en PR som total sykdomsrespons, som forbedret seg til CR over tid. De fleste pasientene (13/16) oppnådde konvertering fra PR til CR i løpet av 6 måneder etter infusjon med tisagenlecleucel. ORR var samsvarende mellom undergruppene.

Follikulært lymfom (FL)

Sikkerhet og effekt av behandling med Kymriah hos voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) follikulært lymfom (FL) ble undersøkt i en åpen, multisenter, énarmet fase II-studie (E2202, N = 97).

Hovedstudien E2202 (ELARA) inkluderte pasienter som var refraktære eller residiverte innen 6 måneder etter å ha fullført systemisk behandling i andrelinje eller senere (inkludert et anti-CD20-antistoff og et alkyliserende middel), som residiverte i løpet av, eller innen 6 måneder etter å ha fullført, vedlikeholdsbehandling med et anti-CD20-antistoff etter minst to behandlingslinjer, eller som residiverte etter autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Studien ekskluderte pasienter med aktive eller alvorlige infeksjoner, transformert lymfom eller andre aggressive lymfomer, inkludert pasienter med FL av grad 3b, de som tidligere hadde fått allogene HSCT, eller de som hadde sykdom med aktiv CNS-involvering.

Av de 98 inkluderte pasientene som gjennomgikk leukaferese, fikk 97 pasienter infusjon med Kymriah. Én pasient fikk komplett respons før infusjon, noe som ble tilskrevet deres tidligere sistelinjebehandling. Pasienten ble deretter tatt ut av studien før infusjon etter avgjørelse fra legen. Hos alle pasientene ble leukaferesemateriale tappet og frosset ned før eller under inklusjon i studien. Kymriah ble levert for alle inkluderte pasienter. Median varighet av studieoppfølging, definert som tiden fra infusjon med Kymriah til dato for fullførelse eller avbrudd i oppfølgingen før dato for data cut-off, var 18,6 måneder (variasjon: 1,8-29,9). Median tid fra infusjon med Kymriah til dato for data cut-off var 20,8 måneder (variasjon: 14,4-29,9). Studien pågår fortsatt.

Av de 97 pasientene som fikk infusjon med Kymriah, hadde 94 pasienter målbar sykdom ved baseline ifølge den uavhengige evalueringskomiteen (IRC) og ble inkludert i effektanalysesettet (EAS).

En oppsummering av baseline-informasjon for de inkluderte pasientene og EAS er presentert i tabell 7. Omtrent halvparten av pasientene (44/94, 47 %) fikk midlertidig behandling ("bridging") for å stabilisere sykdommen mellom leukaferese og administrering av Kymriah. Alle pasientene fikk lymfodepleterende kjemoterapi. For alle infunderte pasienter ble Kymriah administrert som en enkeltdose intravenøs infusjon på et kvalifisert behandlingssenter, og pasientene var enten innlagt eller fikk behandlingen poliklinisk (18 %).

Tabell 7 Studie E2202: Baseline-informasjon for den inkluderte og EAS-pasientpopulasjonen

	Inkluderte N = 98 n (%)	EAS* N = 94 n (%)
Alder (år)		
Gjennomsnitt (standardavvik)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Median (minimum – maksimum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Alderskategori (år) – n (%)		
< 65 år	74 (75,5)	70 (74,5)
≥ 65 år	24 (24,5)	24 (25,5)
Kjønn – n (%)		
Menn	65 (66,3)	64 (68,1)
Kvinner	33 (33,7)	30 (31,9)
Stadie III/IV-sykdom ved inklusjon i studien – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Høy FLIPI-score¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Bulky sykdom ved baseline² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Antall tidligere linjer med 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 – maksimum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Sykdomsstatus – n (%)		
Refraktær til siste behandling	76 (77,6)	74 (78,7)
Residivert etter siste behandling	17 (17,3)	17 (18,1)
Dobbelrefraktær³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Sykdomsprogresjon innen 24 måneder (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Tidligere hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Tidligere PI3K-hemmer – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Infunderte pasienter som hadde målbar sykdom ved baseline ifølge den uavhengige evalueringskomiteen (IRC) og som ble inkludert i effektanalysesettet. ¹ FLIPI inkluderer 5 prognostiske faktorer; FLIPI = summen (der prognostisk faktor = ‘Ja’); Lav: 0-1 kriterier møtt; intermediær: 2 kriterier møtt; høy: 3 eller flere møtt. ² Bulky sykdom definert av IRC hvor bildediagnostikk viser nodal eller ekstranodal tumormasse som er > 7 cm i diameter eller involvering av minst 3 nodale steder, hver med en diameter > 3 cm. ³ Dobbelrefraktær er definert som pasienter som ikke responderte eller residiverte innen 6 måneder etter behandling med anti-CD20 og alkylerende midler, på ethvert regime ⁴ POD24: pasienter med primær refraktær sykdom, eller som opplever sykdomsprogresjon, innen 24 måneder fra oppstart av en førstelinjebehandling som inneholder en anti-CD20-mAb.		

Effekt ble vurdert ved det primære endepunktet komplett responsrate (CRR), målt fra infusjon frem til progresjon eller oppstart av ny behandling. CRR ble vurdert av IRC basert på Lugano-klassifikasjonskriterier (Cheson 2014). Sekundære endepunkter inkluderte total responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Median tid fra inklusjon til infusjon var 46 dager (variasjon: 23 til 127). Første sykdomsvurdering var planlagt i måned 3 etter infusjon.

Tabell 8 Studie E2202: Effekteresultater hos voksne pasienter med residivert eller refraktær follikulært lymfom (FL) etter to eller flere behandlingslinjer

	Inkluderte pasienter N = 98	EAS-pasienter* N = 94
Komplett responsrate (CRR)¹, iht. IRC n (%) 95 % KI	67 (68,4) (58,2, 77,4)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
Total responsrate (ORR)², iht. IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Varighet av respons (DOR)³, iht. IRC	N = 84	N = 81
Median (måneder) (95 % KI)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% sannsynlighet for ingen hendelser ved 9 måneder (95 % KI)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
KI = konfidensintervall, NE = ikke estimerbart (not estimable) * Infunderte pasienter som hadde målbar sykdom ved baseline ifølge den uavhengige evalueringskomiteen (IRC) og som ble inkludert i effektanalysesettet. 1 Det primære endepunktet var CRR ifølge IRC basert på Lugano-responskriterier (Cheson 2014) og definert som andelen pasienter hvor beste totalrespons (BOR) var komplett respons (CR). Pasienten som ikke fikk infusjon, ble behandlet som en uten respons. 2 ORR ble definert som andelen pasienter hvor BOR var CR eller partiell respons (PR). Pasienten som ikke fikk infusjon, ble behandlet som en uten respons. 3 DOR ble definert som tid fra oppnådd CR eller PR til det som forekom først av residiv eller død på grunn av FL.		

Alle respondere oppnådde første respons (CR eller PR) ved første sykdomsvurdering 3 måneder etter infusjon. Av de 65 pasientene som etter hvert oppnådde CR, hadde 15 pasienter (16 %) først hatt en PR. De fleste pasientene konverterte fra PR til CR innen 6 måneder etter infusjon. Ingen pasienter som fikk Kymriah, gikk videre til transplantasjon mens de var i respons (CR eller PR).

Sannsynligheten for at en pasient forble i respons (DOR) ≥ 9 måneder var 76 % (95 % KI: 64,9, 84,3). Sannsynligheten for at en pasient som oppnådde CR, forble i respons ≥ 9 måneder var 87 % (95 % KI: 75,6, 93,3).

Undergruppeanalyser viste en generelt konsistent CRR på tvers av alle undergrupper, inkludert følgende undergrupper med høyrisikoprognose: høy FLIPI-score (CRR på 63 %), tidligere HSCT (CRR på 66 %), POD24 (CRR på 59 %) og dobbeltrefraktærhet (CRR på 66 %).

Spesielle populasjoner

Det foreligger ikke nok data til å bestemme om det er forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom de ulike aldersundergruppene, selv om erfaringen med klinisk nytte og sikkerhet hos eldre pasienter med DLBCL og FL i alderen over 65 år (23 % og 24,7 % av studiepopulasjonen for henholdsvis DLBCL og FL) var sammenlignbar med totalpopulasjonen.

Pediatrisk populasjon

Studie B2401

En observasjonsstudie (B2401) ble utført for å samle inn langtidsdata om sikkerhet og effekt hos pasienter infundert med tisagenlekleucel fra registrene «Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)» og «European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)». Studien inkluderte 617 (CIBMTR: 570, EBMT: 47) barn og unge voksne med r/r B-ALL ved data cut-off. Det var mulig å produsere Kymriah for pasienter under 3 år og med lav vekt. 43 pasienter (CIBMTR: 40, EBMT: 3) var under 3 år på tidspunktet for infusjon. Median tid fra infusjon med Kymriah til dato for data cut-off for barn og unge voksne med r/r B-ALL var 11,8 måneder for CIBMTR og 9,0 måneder for EBMT.

Blant pasientene under 3 år som ble inkludert i effektsettet (n = 33), ble CR (inkludert CRi) som BOR rapportert for 26 pasienter (78,8 %) (95 % KI: 61,1, 91,0) og alle 15 pasientene i CR (inkludert CRi) med rapporterte MRD-data var MRD-negative ved oppfølging. Estimert DOR-rate ved måned 12 var 62,7 % (95 % KI: 35,0, 81,3).

Den samlede sikkerhetserfaringen hos pasienter under 3 år med r/r B-ALL var generelt tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen til tisagenlekleucel.

Studie C2202

En fase II-studie med tisagenlekleucel (C2202, BIANCA) ble gjennomført hos 33 barn og unge voksne med residivert eller refraktært modent B-celle non-Hodgkin lymfom (NHL). Av de 33 pasientene som fikk infusjon av tisagenlekleucel, hadde 28 pasienter (24 pasienter i alderen 3-17 år og 4 pasienter i alderen 20-22 år) målbar sykdom før infusjon og er inkludert i effektanalysesettet (EAS).

EAS inkluderte pasienter med Burkitts lymfom (n = 15), diffust storcellet B-cellelymfom (n = 8), primært mediastinalt B-cellelymfom (n = 3), gråsoner lymfom (n = 1) og høygradig lymfom med MYC- og BCL2-rearrangering (n = 1). Blant disse pasientene var median alder på 14,0 år (variasjon: 3 til 22), 9 (32,1 %) var kvinner og 19 (67,9 %) var menn. Mediantallet på tidligere behandlingslinjer var 1 (variasjon: 1-3), 17,9 % av pasientene hadde én tidligere hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Alle pasienter med unntak av én (96,4 %) fikk midlertidig behandling ("bridging") mens de ventet på tisagenlekleucel. Pasientene fikk den godkjente dosen av tisagenlekleucel til den pediatriske indikasjonen ALL.

Resultater i EAS viste ORR på 32,1 % (95 % KI: 15,9, 52,4), med en CR på 7,1 %.

Undergruppeanalyser antyder at ORR er lavere hos pasienter med Burkitts lymfom (20 %, 95 % KI 4,3, 48,1) sammenlignet med pasienter med diffust storcellet B-lymfom (37,5 %, 95 % KI: 8,5, 75,5) eller andre inkluderte diagnoser i studien (60,0 %, 95 % KI: 14,7, 94,7).

Den totale sikkerhetserfaringen hos pediatriske og unge voksne pasienter med CD19+ r/r modent B-celle non-Hodgkin lymfom, som fikk infusjon med tisagenlekleucel i studie C2202, var samsvarende med den kjente sikkerhetsprofilen til tisagenlekleucel. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kymriah i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av lymfoblastisk B-cellelymfom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter infusjon av Kymriah hos barn og unge voksne med r/r B-ALL, r/r DLBCL- og r/r FL-pasienter, utviste tisagenlecleucel typisk en initiell rask ekspansjon etterfulgt av en langsommere biekspansiell nedgang. Høy variasjon mellom pasienter var assosiert med målverdier for eksponering *in vivo* (AUC_{0-28d} og C_{max}) for alle indikasjoner.

Cellekinetikk hos pediatriske og unge voksne B-ALL-pasienter

En oppsummering av cellekinetiske parametre for tisagenlecleucel hos barn og unge voksne med B-ALL er angitt i tabell 9 under. Maksimal ekspansjon (C_{max}) var omtrent 1,5 ganger høyere hos pasienter med CR/CRi (n = 114) sammenlignet med pasienter som ikke responderte (NR) (n = 10) målt ved qPCR. Forsinket eller lavere ekspansjon ble observert hos NR-pasienter sammenlignet med CR/CRi-pasienter.

Tabell 9 Cellekinetiske parametre for tisagenlecleucel ved r/r B-ALL hos barn og unge voksne (studiene B2202 og B2205J)

Parameter	Oppsummerende statistikk	Responderende pasienter (CR/CRi) N = 114	Ikke-responderende pasienter (NR) N = 12
C_{max} (kopier/mikrog)	Geometrisk gjennomsnitt (CV %), n	32 900 (173,8), 114	21 900 (80,7), 10
$t_{max}^{\dagger}$ (dag)	Median [min, maks], n	9,85 [5,70, 54,8], 114	20,1 [12,6, 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopier/mikrog*dag)	Geometrisk gjennomsnitt (CV %), n	286 000 (194,9), 114	232 000 (104,5), 8
$t_{1/2}$ (dag)	Geometrisk gjennomsnitt (CV %), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
t_{last} (dag)	Median [min, maks], n	190 [17,8, 1 860], 114	28,8 [13,9, 888], 11

Cellekinetikk hos voksne pasienter med DLBCL

Cellekinetiske parametre for tisagenlecleucel er oppsummert i tabell 10 under.

Tabell 10 Cellekinetiske parametre for tisagenlecleucel hos pasienter med r/r DLBCL

Parameter	Oppsummerende statistikk	Responderende pasienter (CR og PR) N = 44	Ikke-responderende pasienter (SD/PD/ukjent) N = 71
C_{max} (kopier/mikrog)	Geometrisk gjennomsnitt (CV %), n	6 070 (256,8), 44	5 000 (391,7), 67
t_{max} (dag)	Median [min, maks], n	9,02 [5,78, 27,7], 44	8,84 [0,994, 26,7], 67
AUC_{0-28d} (kopier/mikrog*dag)	Geometrisk gjennomsnitt (CV %), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
$t_{1/2}$ (dag)	Geometrisk gjennomsnitt (CV %), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
t_{last} (dag)	Median [min, maks], n	930 [17,1, 1 830], 44	41,9 [0,994, 1 480], 67

Cellekinetikk hos pasienter med FL

Cellekinetiske parametre for tisagenlekleucel hos pasienter med FL etter BOR er oppsummert i tabell 11 under.

Den geometrisk gjennomsnittlige verdien for AUC_{0-28d} for respondere var 2,9 ganger høyere enn for ikke-respondere. Den geometrisk gjennomsnittlige verdien for C_{max} for respondere var 2,1 ganger høyere enn for ikke-respondere.

Tabell 11 Cellekinetiske parametre for tisagenlekleucel hos pasienter med r/r FL

Parameter	Oppsummerende statistikk	Responderende pasienter (CR og PR) N = 81	Ikke-responderende pasienter (SD/PD) N = 12
C_{max} (kopier/mikrogram)	Geometrisk gjennomsnitt (CV%), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
t_{max} (dag)	Median [min, maks], n	9,92 [2,62, 28,0], 67	13,0 [7,73, 16,0], 8
AUC_{0-28d} (kopier/mikrogram*dag)	Geometrisk gjennomsnitt (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
$t_{1/2}$ (dag)	Geometrisk gjennomsnitt (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
t_{last} (dag)	Median [min, maks], n	191 [19,9, 558], 73	107 [18,7, 366], 10

Biodistribusjon

Hos barn og unge voksne med B-ALL er tisagenlekleucel vist å være til stede i blod og benmarg i henholdsvis opptil 5 år og 6 måneder. Fordelingen av tisagenlekleucel mellom blod og benmarg var 50 % i benmarg sammenlignet med det som var til stede i blod ved dag 28, mens ved både måned 3 og 6 var det 67 % (studiene B2202 og B2205J). Tisagenlekleucel går også over til og blir værende i ryggmargsvæske hos barn og unge voksne pasienter med B-ALL (studie B2101J) i opptil 1 år.

Hos voksne pasienter med DLBCL (studie C2201) har tisagenlekleucel blitt påvist i opptil 5 år i perifert blod og i opptil 9 måneder i benmarg hos pasienter med komplett respons. Fordeling mellom blod og benmarg var nesten 70 % i benmarg sammenlignet med det som var til stede i blod ved dag 28 og 50 % ved 3 måneder hos både responderende og ikke-responderende pasienter.

Hos voksne pasienter med FL (studie E2202) har tisagenlekleucel blitt påvist i opptil 18 måneder i perifert blod og i opptil 3 måneder i benmarg hos pasienter med komplett respons. Fordeling mellom blod og benmarg var nesten 54 % i benmarg sammenlignet med det som var til stede i blod ved dag 28 hos både responderende og ikke-responderende pasienter.

Eliminasjon

Eliminasjonsprofilen til Kymriah inkluderer en biekspensiell reduksjon i perifert blod og benmarg.

Linearitet/ikke-linearitet

Det er tilsynelatende ingen sammenheng mellom dose og AUC_{0-28d} eller C_{max} .

Spesielle populasjoner

Eldre

Spredningsplott av cellekinetiske parametre versus alder (22 til 76 år hos pasienter med DLBCL og 29 til 73 år hos pasienter med FL) viste ingen relevante sammenhenger mellom cellekinetiske parametre (AUC_{0-28d} og C_{max}) og alder.

Kjønn

Kjønn har ikke blitt identifisert som en signifikant faktor for å påvirke ekspansjon av tisagenlecleucel i betydelig grad hos pasienter med B-ALL, DLBCL og FL. I studie B2202 var det 43 % jenter/kvinner og 57 % gutter/menn, i studie C2201 var det 38 % kvinner og 62 % menn og i studie E2202 var det 34 % kvinner og 66 % menn som fikk behandling med Kymriah. I studie E2202 ble i tillegg de geometriske gjennomsnittene for eksponeringsparametrene (C_{max} og AUC_{0-28d}) vist å være henholdsvis 111 % og 106 % høyere for kvinnelige pasienter sammenlignet med mannlige pasienter. Det er imidlertid vanskelig å tolke ekspansjon med tanke på kjønn på grunn av overlappende områder og høy variasjon mellom pasienter.

Rase/etnisitet

Det finnes begrenset informasjon om påvirkningen av rase/etnisitet på ekspansjon av Kymriah hos barn og unge voksne med B-ALL, ved DLBCL og ved FL. I studien B2202 var 73,4 % kaukasiere, 12,7 % asiater og 13,9 % pasienter med andre etnisiteter. I studie C2201 var det 85 % kaukasiere, 9 % asiater, 4 % svarte eller afroamerikanske pasienter og tre pasienter (3 %) med ukjent rase. I studie E2202 var det 75 % kaukasiere, 13 % asiater, 1 % svarte eller afroamerikanske pasienter og 10 % med ukjent rase.

Kroppsvekt

Hos pasienter med ALL, DLBCL og FL i hele vektområdet (ALL: 14,4 til 137 kg; DLBCL: 38,3 til 186,7 kg; FL: 44,3 til 127,7 kg), viste spredningsplott av cellekinetiske parametre målt ved qPCR versus vekt tilsynelatende ingen sammenheng mellom cellekinetiske parametre og vekt.

Tidligere transplantasjon

Tidligere transplantasjon påvirket ikke ekspansjon/persistens av Kymriah hos barn og unge voksne med B-ALL, voksne med DLBCL eller voksne med FL.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsstudier av Kymriah undersøkte sikkerhetsfaktorer slik som mulig ukontrollert cellevekst av transduerte T-celler *in vitro* og *in vivo* i tillegg til doserelatert toksisitet, biodistribusjon og persistens. Ingen risiko i forhold til dette ble identifisert i disse studiene.

Karsinogenitet og mutagenitet

Gentoksisitetsassayer og karsinogenitetsstudier hos gnagere er ikke hensiktsmessig for å undersøke risikoen for insersjonsmutagenese for genetisk modifisert celleterapi. Ingen alternative egnede dyremodeller er tilgjengelig.

Ekspansjonsstudier *in vitro* med CAR-positive T-celler (Kymriah) fra friske donorer og pasienter ga ingen evidens for transformasjon og/eller immortalisering av T-celler. Studier *in vivo* i immunsvekkede mus viste ingen tegn på unormal cellevekst eller klonal ekspansjon i opptil 7 måneder, som utgjør den lengste observasjonsperioden som er relevant for immunsvekkede musmodeller. Det ble utført en geninnsettingsanalyse av den lentivirale vektoren på Kymriah-produkter fra 14 ulike donorer (12 pasienter og 2 friske frivillige). Det var ingen evidens for selektiv integrasjon nær kritiske gener eller selektiv overvekst av celler med kritiske integrasjonssteder.

Reproduksjonstoksisitet

Det ble ikke utført prekliniske sikkerhetsstudier på reproduksjon, siden ingen egnede dyremodeller er tilgjengelige.

Juvenile dyrestudier

Juvenile toksisitetsstudier har ikke blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Glukose
Natriumklorid
Human albuminoppløsning
Dekstran 40 til injeksjon
Dimetylsulfoksid
Natriumglukonat
Natriumacetat
Kaliumklorid
Magnesiumklorid
Natrium-N-acetyltryptofanat
Natriumkaprylat
Aluminium
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

9 måneder.

Legemidlet bør administreres umiddelbart etter tining. Etter tining skal legemidlet oppbevares ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) og infunderes innen 30 minutter for å bevare maksimal levedyktighet av legemidlet, inkludert eventuelle avbrudd under infusjonen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Kymriah skal oppbevares og transporteres ≤ -120 °C, f.eks. i en frysetank i dampfasen av flytende nitrogen og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten. Skal ikke fryses på nytt etter tining.

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

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

Etylenvinylacetat (EVA)-infusjonspose med polyvinylklorid (PVC)-slange og en luer spike-kobling forseglet med en luer-lock-hette som inneholder enten 10-30 ml (50 ml-posere) eller 30-50 ml (250 ml-posere) celledispersjon.

Hver infusjonspose er plassert i et beskyttelseslag.

En individuell behandlingsdose består av 1 eller flere infusjonsposere.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal Kymriah transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Kymriah, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Klargjøring før administrasjon

Før administrasjon skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på infusjonsposene med Kymriah og medfølgende dokumentasjon. Samlet antall infusjonsposer som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på den partispesifikke dokumentasjonen.

Tidspunktene for tining av Kymriah og infusjon må koordineres. Tidspunktet for start av infusjonen bør bekreftes på forhånd, og tilpasses til opptining slik at Kymriah er klart til infusjon når pasienten er klar. Når Kymriah er tint og har oppnådd romtemperatur (20 °C - 25 °C) bør det infunderes innen 30 minutter for å sikre maksimal levedyktighet av cellene, inkludert eventuelle avbrudd under infusjonen.

Sjekk og tining av infusjonsposen(e)

Legemidlet må ikke tines før det er klart til å brukes.

Infusjonsposen skal plasseres oppi en annen steril pose under tining for å beskytte portene for kontaminasjon og unngå søl dersom posen skulle lekke, selv om det er svært lite sannsynlig. Kymriah skal tines ved 37 °C enten ved hjelp av vannbad eller en tørr tinemetode inntil det ikke finnes synlig is i infusjonsposen. Posen bør umiddelbart fjernes fra tineutstyret og holdes ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) fram til infusjon. Dersom mer enn én infusjonspose skal gis som behandlingsdose (se partisertifikat for antall poser som utgjør én dose), skal den neste posen tines først etter at innholdet i den foregående posen er infundert.

Kymriah skal ikke manipuleres. Kymriah skal f.eks. ikke vaskes (sentrifugeres ned og resuspenderes i nytt medium) før infusjon.

Infusjonsposen(e) må undersøkes for eventuelle sprekker eller hull før tining. Dersom infusjonsposen med Kymriah ser ut til å ha blitt ødelagt eller lekker, skal den ikke infunderes og skal kastes i henhold til lokale prosedyrer for håndtering av biologisk avfall.

Administrasjon

Intravenøs infusjon av Kymriah skal utføres av helsepersonell med erfaring med immunsvekkede pasienter og som er forberedt på å håndtere anafylaksi. Ved cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), sørg for at minst én dose tocilizumab per pasient og nødutstyr er tilgjengelig før infusjon. Sykehus skal ha tilgang til ytterligere doser tocilizumab innen 8 timer. Sikre at passende alternative tiltak for å behandle cytokinfrigjøringssyndrom er tilgjengelige på behandlingsstedet i unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangeloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Pasientens identitet må stemme med pasientidentifikasjonen på infusjonsposen. Kymriah er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter.

Kymriah skal administreres som intravenøs infusjon via en lateksfri intravenøs slange uten leukocyttfilter, ved omtrent 10 til 20 ml per minutt ved gravitasjonsflow. Hele innholdet i infusjonsposen(e) skal infunderes. Sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning bør brukes til å klargjøre slangen før infusjon og for å skylle den etter infusjon. Når hele volumet med Kymriah er infundert, bør infusjonsposen skylles med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved "back priming" for å sikre at så mange celler som mulig infunderes inn i pasienten.

Dersom volumet av Kymriah som skal administreres er ≤ 20 ml, kan alternativt en intravenøs bolusinjeksjon benyttes som administrasjonsmetode.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Kymriah, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Kymriah (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1297/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2018

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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
Sveits

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Nøkkelelementer

Tilgjengelighet av tocilizumab og kvalifisering av behandlingsstedet

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at sykehus og tilknyttede steder som dispenserer KYMRIA[®]H, er kvalifisert i henhold til det avtalte kontrollerte distribusjonsprogrammet ved å:

- sikre at én dose tocilizumab per pasient finnes umiddelbart tilgjengelig på sykehuset før infusjon med KYMRIA[®]H. Behandlingsstedet må ha tilgang til en ytterligere dose med tocilizumab innen 8 timer etter hver forrige dose. I unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangelloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), vil innehaver av markedsføringstillatelsen sikre at passende alternative tiltak for å behandle cytokinfrigjøringsyndrom er tilgjengelige på sykehuset.
- sikre at helsepersonell som er involvert i pasientbehandlingen, har fullført opplæringsprogrammet.

Opplæringsprogram

Før lansering av KYMRIA[®]H i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsmateriellet med myndighetene.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at i alle medlemsland hvor KYMRIA[®]H markedsføres skal alt helsepersonell som forventes å forskrive, dispensere og administrere KYMRIA[®]H motta et veiledningsdokument for å:

- støtte identifisering av cytokinfrigjøringsyndrom og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- støtte håndtering av cytokinfrigjøringsyndrom og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- sikre adekvat overvåking av cytokinfrigjøringsyndrom og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- støtte utdeling av all relevant informasjon til pasienter
- sikre at bivirkninger rapporteres på en adekvat og hensiktsmessig måte
- sikre at det gis detaljerte instruksjoner for prosedyren for tining
- sikre at tocilizumab til hver pasient er tilgjengelig på behandlingsstedet før en pasient behandles; sikre at passende alternative tiltak for å behandle cytokinfrigjøringsyndrom er tilgjengelige på behandlingsstedet i unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangelloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)

Opplæringsprogram for pasienter

For å informere og forklare pasientene om:

- risikoene ved cytokinfrigjøringsyndrom og alvorlige nevrologiske bivirkninger assosiert med KYMRIA
- behovet for å rapportere symptomer til behandlende lege umiddelbart
- behovet for å oppholde seg i nærheten av behandlingstedet hvor de fikk KYMRIA i minst 4 uker etter infusjon med KYMRIA
- behovet for å alltid ha med seg pasientkortet

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

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

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å videre karakterisere sikkerheten – inkludert langtidssikkerheten – av Kymria, skal søkeren utføre og sende inn en studie basert på data fra et sykdomsregister for ALL- og DLBCL-pasienter.	Oppdateringsrapporter: Årlige sikkerhetsrapporter og 5-årige interimrapporter Sluttrapport for studieresultater: desember 2038
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å videre karakterisere langtidseffekt og –sikkerhet av Kymria ved residivert/refraktært DLBCL, skal søkeren sende inn endelige resultater for total overlevelse fra studie CCTL019H2301 – åpen fase III-studie av Kymria versus standardbehandling hos voksne pasienter med residivert eller refraktært aggressivt non-Hodgkin B-cellelymfom.	Mars 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon
tisagenlecleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler som er genetisk modifisert *ex vivo* ved hjelp av en lentiviral vektor som koder for en kimær anti-CD19 antigenreseptor (CAR).

Inneholder $1,2 \times 10^6$ til 6×10^8 CAR+ levedyktige T-celler.

Inneholder celler som stammer fra mennesker.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: glukose, natriumklorid, human albuminoppløsning, dekstran 40 til injeksjon, dimetylsulfoksid, natriumglukonat, natriumacetat, kaliumklorid, magnesiumklorid, natrium-N-acetyltryptofanat, natriumkaprylat, aluminium, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon
10 ml - 50 ml per pose.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk
Bruk ikke leukocytfilter.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$; skal ikke tines før det er klart til å brukes.

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

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Navn:
Fødselsdato:
Aferese-ID/DIN:
Batch:
Pose x

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten eller omsorgspersonen

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon tisagenlecleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du (eller barnet ditt) blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Les det omhyggelig, og følg instruksjonene på det.
- Pasientkortet skal alltid vises frem for lege eller sykepleier når du oppsøker dem, eller dersom du drar til sykehuset.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er til deg eller til barnet ditt – men i pakningsvedlegget vil det kun stå “du”.

I dette pakningsvedlegg finner du informasjon om:

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

1. Hva Kymriah er og hva det brukes mot

Hva Kymriah er

Kymriah, også kjent som tisagenlecleucel, er laget fra noen av dine egne hvite blodceller som kalles T-celler. T-celler er viktige for at immunsystemet ditt (kroppens forsvarssystem) skal fungere som det skal.

Hvordan virker Kymriah?

T-cellene tas fra blodet ditt og et nytt gen settes inn i T-cellene slik at de kan finne kreftcellene i kroppen din. Når Kymriah kommer inn i blodet ditt vil de endrede T-cellene finne og drepe kreftcellene.

Hva Kymriah brukes mot

Kymriah brukes til å behandle:

- **B-celle-akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL)** – en type kreft som rammer noen typer hvite blodceller. Legemidlet kan brukes hos barn og unge voksne i alderen opp til, og inkludert, 25 år som har denne krefttypen når tidligere behandling ikke ga effekt, den har kommet tilbake to eller flere ganger, eller den har kommet tilbake etter en stamcelletransplantasjon.
- **Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)** – en type kreft som rammer noen typer hvite blodceller, oftest i lymfeknutene. Legemidlet kan brukes hos voksne (18 år eller eldre) som har denne krefttypen når den har kommet tilbake eller når to eller flere tidligere behandlinger ikke ga effekt.
- **Follikulært lymfom (FL)** – en type kreft som rammer noen typer hvite blodceller kalt lymfocytter, oftest i lymfeknutene. Legemidlet kan brukes hos voksne (18 år eller eldre) som har denne krefttypen når den har kommet tilbake eller når to eller flere tidligere behandlinger ikke ga effekt.

Kontakt lege dersom du har spørsmål om hvordan Kymriah virker eller hvorfor du får dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du gis Kymriah

Du må ikke gis Kymriah:

- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du tror du kan være allergisk, spør legen om råd.
- dersom du ikke kan få behandling som kalles lymfodepleterende behandling, som reduserer antallet hvite blodceller i blodet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Kymriah lages fra dine egne hvite blodceller og skal kun gis til deg.

Du vil bli bedt om å bli med i et register i minst 15 år. Dette er for å bedre forstå langtidseffektene til Kymriah.

Før du blir gitt Kymriah må du si fra til legen dersom:

- du har fått stamcelletransplantasjon i løpet av de siste 4 månedene. Legen din vil sjekke om du har tegn eller symptomer på transplantat-mot-vert-sykdom. Dette skjer når transplanterte celler angriper kroppen din, og gir symptomer slik som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.
- du har problemer med lungene, hjertet eller blodtrykket (senket eller økt).
- du får symptomer på at kreftsykdommen din blir verre. Dersom du har leukemi kan dette inkludere feber, du føler deg svak, blødende tannkjøtt, blåmerker. Dersom du har lymfom kan dette inkludere feber uten årsak, du føler deg svak, nattesvette, plutselig vekttap.
- du får en infeksjon. Infeksjonen vil bli behandlet før du får infusjonen med Kymriah.
- du har hatt hepatitt B-, hepatitt C- eller humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon.
- du er gravid, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid (se avsnittene ”Graviditet og amming” og ”Prevensjon hos kvinner og menn” under).
- Du har fått en vaksine i løpet av de siste 6 ukene eller du planlegger å ta en vaksine de neste månedene.

Dersom noen av punktene over gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med legen før du får Kymriah.

Tester og undersøkelser

Før du får Kymriah vil legen din:

- sjekke lungene, hjertet og blodtrykket ditt.
- se etter tegn på infeksjon. Enhver infeksjon vil behandles før du får Kymriah.
- sjekke om lymfomet eller leukemien din holder på å forverres.
- se etter tegn på transplantat-mot-vert-sykdom som kan oppstå etter en transplantasjon.
- sjekke hvor mye urinsyre og hvor mange kreftceller det er i blodet ditt. Dette vil vise om det er sannsynlig at du kommer til å få en tilstand som kalles tumorlysesyndrom. Du vil kanskje få legemidler for å minske risikoen for dette.
- sjekke om du har hepatitt B-, hepatitt C- eller hivinfeksjon.

Etter at du har fått Kymriah

Snakk med legen eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noe av følgende:

- Feber, som kan være et symptom på en infeksjon. Legen vil sjekke blodtallene dine regelmessig fordi antall blodceller og andre komponenter i blodet kan bli lavere.
- Mål kroppstemperaturen din to ganger daglig i 3-4 uker etter at du har fått Kymriah. Dersom temperaturen er høy, kontakt legen din umiddelbart.
- Ekstrem trøtthet, svakhet og kortpustethet, som kan være symptomer på mangel på røde blodceller.
- Blødning eller du har lett for å få blåmerker, som kan være symptomer på lavt nivå av de cellene i blodet som kalles blodplater.

Resultatet av noen typer hivtester kan påvirkes – spør legen din om dette.

Legen vil undersøke blodtallene dine regelmessig etter at du har fått Kymriah. Dette skyldes at antallet blodceller og andre komponenter i blodet kan bli lavere.

Ikke doner blod, organer, vev eller celler.

Barn og ungdom

- Det er begrenset erfaring med Kymriah hos pediatriske pasienter under 3 år.
- Kymriah anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år til å behandle DLBCL. Det er fordi det er begrenset erfaring med behandling av non-Hodgkin lymfom hos denne aldersgruppen.
- Kymriah bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år til å behandle FL. Det er fordi Kymriah ikke har blitt studert hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kymriah

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Det er fordi andre legemidler kan påvirke hvordan Kymriah virker.

Spesielt viktig er det å ikke få visse typer vaksiner som kalles levende vaksiner:

- i løpet av de siste 6 ukene før du får den korte kuren med kjemoterapi (som kalles lymfodepleterende kjemoterapi) for å forberede kroppen din på Kymriah-cellene.
- under behandlingen med Kymriah.
- etter behandlingen fram til immunsystemet har blitt normalt igjen.

Snakk med legen dersom du trenger å ta noen vaksiner.

Før du får Kymriah må du informere legen eller en sykepleier dersom du tar noen legemidler som svekker immunsystemet ditt slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan forstyrre effekten av Kymriah.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er fordi effekten av Kymriah hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent og kanskje kan skade ditt ufødte eller nyfødte barn/spedbarn.

- Dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid etter behandlingen med Kymriah, snakk med legen din umiddelbart.
- Du vil bli bedt om å ta en graviditetstest før du starter med behandlingen. Kymriah blir bare gitt dersom resultatet viser at du ikke er gravid.

Prevensjon hos kvinner og menn

Diskuter graviditet med legen din dersom du har fått Kymriah.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg forvirret, ha problemer som endret eller redusert bevissthet, forvirring og krampeanfallet etter å ha fått Kymriah. Du må derfor ikke kjøre bil, bruke maskiner eller gjøre aktiviteter der du trenger å være oppmerksom i de første 8 ukene etter infusjon.

Kymriah inneholder natrium, dimetylsulfoksid (DMSO), dekstran 40 og kalium

Dette legemidlet inneholder 24,3 til 121,5 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 1 til 6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Dette legemidlet inneholder dekstran 40 og DMSO (stoffer som brukes til å konservere frosne celler). Begge kan noen ganger gi allergiske reaksjoner. Du må overvåkes nøye under infusjonstiden. Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfritt".

3. Hvordan Kymriah gis

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

Å gi blod for å lage Kymriah

Kymriah lages fra dine egne hvite blodceller.

- Legen vil ta ut litt av blodet ditt ved hjelp av et kateter som settes inn i blodåren din (en prosedyre som kalles leukaferese). Noen av de hvite blodcellene skilles fra resten av blodet ditt og resten av blodet går tilbake inn i blodåren din. Dette kan ta 3 til 6 timer og må av og til gjentas.
- De hvite blodcellene dine fryses ned og sendes av gårde for å lage Kymriah. Det tar vanligvis ca. 3 til 4 uker å lage Kymriah, men tiden kan variere.
- Kymriah er en behandling som lages spesielt til deg.
- Før du får Kymriah, vil legen kanskje gi deg en type behandling som kalles lymfodepleterende kjemoterapi i noen dager for å forberede kroppen din.

Kreftbehandling under produksjon av Kymriah

I løpet av tiden hvor Kymriah produseres, kan lymfomet eller leukemien din forverres, og legen kan avgjøre at du skal få en tilleggsbehandling (midlertidig behandling) for å stabilisere kreften ved å forhindre at nye kreftceller utvikler seg. Denne behandlingen kan føre til bivirkninger, og disse kan være alvorlige eller livstruende. Legen vil informere deg om de potensielle bivirkningene av denne behandlingen.

Andre legemidler som gis umiddelbart før behandling med Kymriah

I løpet av 30 til 60 minutter før du får Kymriah vil du kanskje få noen andre legemidler. Det er for å hjelpe til med å hindre at du reagerer på infusjonen og får feber. Disse andre legemidlene kan inkludere:

- paracetamol
- et antihistamin slik som difenhydramin.

Hvordan Kymriah gis

- Legen vil sjekke at pasientidentifikasjon på infusjonsposen med Kymriah stemmer med deg.
- Legen vil gi deg Kymriah ved infusjon, som betyr at det gis som drypp gjennom en slange inn i blodårene dine. Dette tar vanligvis mindre enn 1 time. Under infusjonen vil legen følge med om du får pustevansker eller svimmelhet (mulige symptomer på en allergisk reaksjon).
- Kymriah er en engangsbehandling.

Etter at Kymriah er gitt

- Planlegg å oppholde deg innenfor 2 timers reiseavstand til sykehuset hvor du ble behandlet i minst 4 uker etter at du har fått Kymriah. Legen din vil anbefale at du kommer tilbake på sykehuset hver dag i minst 10 dager og vil vurdere om du bør være innlagt på sykehuset de første 10 dagene etter infusjonen. Dette er for at legen skal kunne sjekke om behandlingen virker og hjelpe deg dersom du får bivirkninger.

Dersom du glemmer en avtale

Dersom du glemmer en avtale, kontakt lege eller sykehus så snart som mulig for å få en ny time.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger etter infusjon med Kymriah. De oppstår oftest i de første 8 ukene etter infusjonen, men kan også oppstå senere:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- høy feber og frysninger. Dette kan være symptomer på en alvorlig tilstand som kalles cytokinfrigjøringssyndrom som kan være livstruende eller dødelig. Andre tegn på cytokinfrigjøringssyndrom er pusteproblemer, kvalme, oppkast, diaré, dårlig matlyst, utmattelse (fatigue), muskelsmerter, leddsmerter, hevelser, lavt blodtrykk, rask puls, hodepine, hjerte-, lunge- og nyresvikt og leverskade. Disse symptomene kommer nesten alltid i løpet av de første 14 dagene etter infusjonen.
- problemer slik som endret tankevirksomhet eller redusert bevissthet, tap av kontakt med virkeligheten, forvirring, rastløshet, krampeanfall, problemer med å snakke og forstå språk, problemer med å gå. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).
- følelse av å være varm, feber, frysninger eller skjelvinger, sår hals eller munnsår – kan være tegn på en infeksjon. Noen infeksjoner kan være livstruende eller dødelige.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Rask nedbrytning av kreftceller som gjør at innholdet av cellene slippes ut i blodbanen. Dette kan forstyrre ulike organer i kroppen, spesielt nyrene, hjertet og nervesystemet (tumorlysesyndrom).

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er listet opp under. Dersom disse bivirkningene blir kraftige eller alvorlige, kontakt legen din umiddelbart.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Blek hud, svakhet, andpustenhet som følge av lavt antall røde blodceller eller lavt hemoglobinnivå
- Kraftige eller langvarige blødninger eller blåmerker som følge av lavt antall blodplater
- Feber med farlig lavt antall hvite blodceller
- Økt risiko for infeksjoner som følge av unormalt lavt antall hvite blodceller
- Hyppige og vedvarende infeksjoner som følge av redusert mengde antistoffer i blodet
- Svakhet, unormal hjerterytme som følge av unormalt lavt nivå av salter i blodet, inkludert fosfor, kalium
- Høye nivåer av leverenzymmer eller kreatinin i blodet, som viser at leveren eller nyrene dine ikke fungerer normalt
- Økt blodtrykk
- Kortpustethet, pustevansker, rask pust
- Hoste
- Magesmerter, forstoppelse
- Bein- og ryggsmarter
- Hudutslett
- Hovne ankler, armer, bein og ansikt

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Feber, sykdomsfølelse (malaise), forstørret lever, gulfarging av hud og øyne, lavt antall blodceller som følge av kraftig immunaktivering
- Svimmelhet eller besvimelse, rødming (flushing), utslett, kløe, feber, kortpustethet eller oppkast, magesmerter, diaré som følge av infusjonsrelatert reaksjon
- Utslett, kvalme, oppkast, diaré inkludert blodig avføring (muligens symptomer på transplantat-mot-vert sykdom som oppstår når transplanterte celler angriper cellene dine)
- Leddsmerter som følge av høyt nivå av urinsyre
- Unormale blodprøveresultater (høyt nivå av: fosfor, kalium, kalsium og natrium, fibrin-d-dimer, serumferritin, lavt nivå av: protein i blodet kalt albumin, natrium, magnesium)
- Kramper, krampeanfallet
- Muskelrykninger/kramper som følge av unormalt lavt nivå av salter i blodet, inkludert kalsium
- Ufrivillige eller ukontrollerbare bevegelser
- Ufrivillig risting i kroppen, vansker med å skrive, vansker med å uttrykke tanker verbalt, nedsatt oppmerksomhet, søvnighet
- Prikking eller nummenhet, bevegelsesproblemer som følge av nerveskade
- Nedsatt syn
- Tørste, lite urinproduksjon, mørkfarget urin, tørr og rød hud, irritabilitet (muligens symptomer på høyt blodsukker)
- Vekttap
- Nervesmerter
- Angst, irritabilitet
- Sterk grad av forvirring
- Vansker med å sove
- Andpustenhet, pustevansker i liggende stilling, hevelser i føtter eller bein (muligens symptomer på hjertesvikt), rask eller uregelmessig puls, hjertet slutter å slå
- Hevelse og smerter som følge av blodpropp
- Hevelse som følge av lekkasje av væske fra blodårene ut i omkringliggende vev
- Oppblåsthet og ubehag (abdominal distensjon), som følge av væskeansamling i buken
- Munntørhet, munnsår, blødninger i munnen
- Gulfarging av hud og øyne som følge av unormalt høye nivåer av bilirubin i blodet
- Kløe
- Kraftig svetting, nattesvette
- Influenسالignende sykdom
- Svikt i flere organer
- Væske i lungene
- Tett nese
- Feil med blodkoagulering (koagulopati, økt internasjonal normalisert ratio, forlenget protrombintid, redusert fibrinogen i blod, økt aktivert partiell tromboplastintid)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Unormalt resultat på blodprøver (høyt nivå av magnesium)
- Svakhet eller lammelse av bein, armer eller ansikt, problemer med å snakke (mulig symptom på slag, som følge av redusert blodtilførsel)
- Varm eller hurtig rødmende hud
- Hoste som produserer slim eller noen ganger blod, feber, kortpustethet eller pustevansker
- Vansker med å kontrollere bevegelser

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- Vansker med å puste eller svimmelhet (mulige symptomer på en allergisk reaksjon)
- Svakhet eller nummenhet i armer eller bein, dårligere syn eller synstap, fikserte eller irrasjonelle tanker som ikke deles av andre, hodepine, svekket hukommelse eller tenking, uvanlig oppførsel

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Kymriah

Påfølgende informasjon er bare beregnet på leger.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares og transporteres $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Legemidlet skal tines umiddelbart før det skal brukes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis infusjonsposen er skadet eller lekker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kymriah

- Virkestoff er tisagenlecleucel. Hver infusjonspose med Kymriah inneholder tisagenlecleucel i en batchavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genetisk modifiserte til å uttrykke en kimær anti-CD19 antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). 1 eller flere poser inneholder totalt $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ levedyktige T-celler.
- Andre innholdsstoffer er glukose, natriumklorid, albumininfusjonsvæske, dekstran 40 til injeksjon, dimetylsulfoksid, natriumglukonat, natriumacetat, kaliumklorid, magnesiumklorid, natrium-N-acetyltryptofanat, natriumkaprylat, aluminium og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2, "Kymriah inneholder natrium, dimetylsulfoksid (DMSO), dekstran 40 og kalium".

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

Hvordan Kymriah ser ut og innholdet i pakningen

Kymriah er en celledispersjon til infusjon. Det leveres i en infusjonspose som inneholder en uklar til klar, fargeløs til svakt gul dispersjon med celler. Hver pose inneholder 10 ml til 50 ml dispersjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal Kymriah transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Kymriah, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Klargjøring før administrasjon

Før administrasjon skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på infusjonsposene med Kymriah og medfølgende dokumentasjon. Samlet antall infusjonsposer som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på den partispesifikke dokumentasjonen.

Tidspunktene for tining av Kymriah og infusjon må koordineres. Tidspunktet for start av infusjonen bør bekreftes på forhånd, og tilpasses til opptining slik at Kymriah er klart til infusjon når pasienten er klar. Når Kymriah er tint og har oppnådd romtemperatur (20 °C - 25 °C) bør det infunderes innen 30 minutter for å sikre maksimal levedyktighet av cellene, inkludert eventuelle avbrudd under infusjonen.

Sjekk og tining av infusjonsposen(e)

Legemidlet må ikke tines før det er klart til å brukes.

Infusjonsposen skal plasseres oppi en annen steril pose under tining for å beskytte portene for kontaminasjon og unngå søl dersom posen skulle lekke, selv om det er svært lite sannsynlig. Kymriah skal tines ved 37 °C enten ved bruk av vannbad eller en tørr tinemetode inntil det ikke finnes synlig is i infusjonsposen. Posen bør deretter umiddelbart fjernes fra tineutstyret og holdes ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) fram til infusjon. Dersom mer enn én infusjonspose skal brukes som behandlingsdose (kontroller batchsertifikatet for antallet poser som utgjør én dose), skal den neste posen tines først etter at innholdet i den foregående posen er infundert.

Kymriah skal ikke manipuleres. F.eks skal Kymriah ikke vaskes (sentrifugeres ned og resuspenderes i nytt medium) før infusjon.

Infusjonsposen(e) må undersøkes for eventuelle sprekker eller hull før tining. Dersom infusjonsposen ser ut til å ha blitt skadet eller lekker, skal den ikke infunderes og skal kastes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

Administrasjon

Intravenøs infusjon av Kymriah skal utføres av helsepersonell med erfaring med immunsvekkede pasienter og som er forberedt på å håndtere anafylaksi. Ved cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), sørg for at minst én dose tocilizumab per pasient og nødutstyr er tilgjengelig før infusjon. Sykehus skal ha tilgang til ytterligere doser tocilizumab innen 8 timer. Sikre at passende alternative tiltak for å behandle cytokinfrigjøringssyndrom er tilgjengelige på behandlingsstedet i unntakstilfeller der tocilizumab ikke er tilgjengelig på grunn av en mangel som er oppført i mangeloversikten til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Pasientens identitet må stemme med pasientidentifikasjonen på infusjonsposen. Kymriah er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter.

Kymriah skal administreres som intravenøs infusjon via en lateksfri intravenøs slange uten leukocyttfilter, ved omtrent 10 til 20 ml per minutt ved gravitasjonsflow. Hele innholdet i infusjonsposen(e) skal infunderes. Sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning bør brukes til å klargjøre slangen før infusjon og for å skylle den etter infusjon. Når hele volumet med Kymriah er infundert, bør infusjonsposen skylles med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved "back priming" for å sikre at så mange celler som mulig infunderes inn i pasienten.

Dersom volumet av Kymriah som skal administreres er ≤ 20 ml, kan alternativt en intravenøs bolusinjeksjon benyttes som administrasjonsmetode.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Kymriah, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Kymriah (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.