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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kymriah® 1,2 × 10^6 bis 6 × 10^8 Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Kymriah (Tisagenlecleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche *ex vivo* transduziert wurden, indem ein lentiviraler Vektor verwendet wurde, der einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor (CAR) exprimiert. Der CAR umfasst ein murines einzelkettiges Anti-CD19-variables Fragment (scFv), das über eine humane CD8-Gelenkregion und eine Transmembranregion mit einer kostimulatorischen Domäne einer intrazellulären Signalkette von humanem 4-1BB (CD137) und einer Signaldomäne von CD3 zeta verknüpft ist.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Kymriah enthält Tisagenlecleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) verpackt, der bzw. die insgesamt eine Zell-Dispersion mit 1,2 × 10^6 bis 6 × 10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel enthält bzw. enthalten.

Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen. Zusätzlich zu den T-Zellen können natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vorhanden sein.

Jeder Infusionsbeutel enthält 10 bis 30 ml oder 30 bis 50 ml der Zell-Dispersion.

Die quantitativen Angaben zu dem Arzneimittel, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (siehe Abschnitt 6), sind dem Arzneimittel zur Behandlung beigefügten chargenspezifischen Dokumenten zu entnehmen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,43 mg Natrium pro ml und 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis. Jeder Beutel enthält 11 mg Dextran 40 und 82,5 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion

Farblose bis leicht gelbliche Dispersion

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) müssen vor der Infusion mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für CRS anstelle von Tocilizumab verfügbar sein.

Die Herstellung und die Freigabe von Kymriah dauern im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen.

Dosierung

Kymriah ist nur für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n).

Dosis bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL

Die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ist abhängig von der Indikation und dem Körpergewicht des Patienten.

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,2 bis 5 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht.
- Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,1 bis 2,5 × 10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Dosis bei erwachsenen DLBCL- und FL-Patienten

- Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,6 bis 6 × 10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Weitere Informationen zur Dosis sind den beigefügten chargenspezifischen Dokumenten zu entnehmen.

Vorbehandlung (Konditionierung) (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Vor Einleitung der Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Kymriah bestätigt sein. Bei Anwendung zur Behandlung von B-Zell-ALL und DLBCL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Bei FL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 6 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen.

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn ein Patient eine signifikante Zytopenie aufweist, z. B. wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *white blood cell*) eines Patienten eine Woche vor der Infusion von Kymriah bei ≤ 1 000 Zellen/µl liegt.

Wenn es zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion zu einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen kommt und die WBC-Anzahl bei > 1 000 Zellen/µl liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Kymriah erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

B-Zell-ALL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 30 mg/m^2 intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m^2 intravenös über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:

- Cytarabin (täglich 500 mg/m^2 intravenös über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m^2 intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).

DLBCL und FL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 25 mg/m^2 intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m^2 intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:
- Bendamustin (täglich 90 mg/m^2 intravenös über 2 Tage).

Prämedikation

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah eine Prämedikation der Patienten mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H_1-Antihistaminikum empfohlen. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Beurteilung vor der Infusion

Die Behandlung mit Kymriah sollte bei bestimmten Risikopatienten aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung nach der Infusion
- In der ersten Woche nach der Infusion sollten die Patienten zwei- bis dreimal oder, nach Ermessen des Arztes, häufiger auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden.
- Im Anschluss an die erste Woche nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Ärzte sollten bei den ersten Anzeichen/Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder neurologischer Ereignisse eine stationäre Behandlung in Betracht ziehen.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
B-Zell-ALL
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah für diese Patientengruppe sind nicht erwiesen.

DLBCL und FL
Für Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind
Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Leukapheresat von diesen Patienten wird nicht für die Herstellung von Kymriah akzeptiert. Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

Kinder und Jugendliche
B-Zell-ALL
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Kindern unter 3 Jahren vor. Zurzeit vorliegende Daten für diese Altersgruppe werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

DLBCL
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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

Art der Anwendung

Kymriah darf nur intravenös angewendet werden.

Vorbereitung für die Infusion
Kymriah ist nur für die autologe Anwendung bestimmt. Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf den chargenspezifischen Dokumenten zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Anwendung
Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute gegeben werden.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah ≤ 20 ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Kymriah, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Kymriah ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Kymriah darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf den chargenspezifischen Dokumenten nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Tisagenlecleucel sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft:
- Noch andauernde, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere pulmonale Nebenwirkungen, kardiale Nebenwirkungen oder Hypotonie) aufgrund vorangegangener Chemotherapien.
- Aktive unkontrollierte Infektion.
- Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD).
- Klinisch signifikante Verschlechterung der Leukämielast oder rasche Progression des Lymphoms nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Kymriah auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Kymriah anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind in dem Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

Bei Patienten mit aktiver ZNS-Leukämie und aktivem ZNS-Lymphom liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Kymriah vor. Daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Kymriah bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*, CRS), einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In nahezu allen Fällen trat das CRS bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah, bei erwachsenen DLBCL-Patienten zwischen 1 und 9 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah und bei erwachsenen FL-Patienten zwischen 1 und 14 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 4 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. In eini-

gen Fällen trat das CRS zu einem späteren Zeitpunkt auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 8 Tage bei Patienten mit B-Zell-ALL, 7 Tage bei DLBCL-Patienten und 4 Tage bei FL-Patienten.

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome eines CRS überwacht werden. Zudem sollten Patienten und Betreuungspersonen über ein mögliches spätes Auftreten von Anzeichen oder Symptomen informiert und entsprechend instruiert werden. Symptome des CRS sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphorese, Ausschlag, Anorexie, Fatigue, Kopfschmerzen, Hypotonie, Dyspnoe, Tachypnoe, Hypoxie und Tachykardie. Auch kann es zu Funktionsstörungen von Organen kommen, darunter Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Leberschäden, die einhergehen mit erhöhter Serumkonzentration von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin. In einigen Fällen kann es im Rahmen des CRS zu disseminierter intravasaler Gerinnung (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*, CLS), Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) kommen.

Risikofaktoren für ein schweres CRS bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL sind eine vor der Infusion bestehende hohe Tumorlast, unkontrollierte oder schnell zunehmende Tumorlast nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, aktive Infektion und früh nach der Infusion von Kymriah einsetzendes Fieber oder CRS. Als ein Risikofaktor für die Entstehung eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms bei erwachsenen DLBCL-Patienten wurde eine hohe Tumorlast vor der Infusion von Kymriah identifiziert.

Vor der Verabreichung von Kymriah bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL sollten Maßnahmen getroffen werden, um die Tumorlast des Patienten zu senken und unter Kontrolle zu halten.

Bei allen Indikationen sollte eine entsprechende prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen vorgenommen und ein vollständiger Rückgang aller bestehender Infektionen sichergestellt werden. Auch im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms können Infektionen auftreten und das Risiko für ein tödlich verlaufendes Ereignis erhöhen.

Behandlung des Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Um das Risiko von Komplikationen des CRS zu verringern oder diese zu behandeln (siehe oben), können mit Kymriah behandelte Patienten eine gegen Interleukin-6 gerichtete Therapie (z. B. Tocilizumab) mit einer oder ohne eine auf Kortikosteroiden basierenden Therapie erhalten. Strategien zur Behandlung des CRS können auf der Grundlage der neuesten relevanten Behandlungsleitlinien, einschließlich geeigneter lokaler einrichtungsspezifischer/wissenschaftlicher Leitlinien, umgesetzt werden.

Eine Dosis Tocilizumab pro Patient muss vor der Infusion von Kymriah für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Behandlungsmaßnahmen für CRS anstelle von Tocilizumab haben.

Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Tisagenlecleucel weiter und bleibt nach der Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden erhalten. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie sollten in Betracht gezogen werden. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung eines Kymriah-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Neurologische Nebenwirkungen

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen (auch bekannt als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom [*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS]) kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrtheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können (siehe Abschnitt 4.8). Andere Manifestationen beinhalten einen getrübten Bewusstseinszustand, Krampfanfälle, Aphasie und Sprachstörungen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. In einigen Fällen traten neurologische Ereignisse zu einem späteren Zeitpunkt auf. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten neurologischen Ereignisse, die zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Infusion von Kymriah auftraten, 9 Tage bei B-Zell-ALL, 6 Tage bei DLBCL und 9 Tage bei FL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 7 Tage bei B-Zell-ALL, 13 Tage bei DLBCL und 2 Tage bei FL. Neurologische Ereignisse können während des Zytokin-Freisetzungssyndroms, nach dem Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms oder bei Abwesenheit eines Zytokin-Freisetzungssyndroms einsetzen.

Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden. Zudem sollten Patienten und Betreuungspersonen über ein mögliches spätes Auftreten von Ereignissen informiert und entsprechend instruiert werden. Um das Risiko neurologischer Toxizitäten (einschließlich ICANS) (siehe oben) zu verringern oder zu behandeln, können mit Kymriah behandelte Patienten eine unterstützende Therapie erhalten, die auf den neuesten relevanten Behandlungsleitlinien, einschließlich geeigneter lokaler einrichtungsspezifischer/wissenschaftlicher Leitlinien, basiert.

Infektionen und febrile Neutropenie

Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.

Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, die in einigen Fällen spät einsetzten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms erschweren. Die Möglichkeit von opportunistischen Infektionen des zentralen Nervensystems sollte bei Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden und entsprechende diagnostische Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Kymriah häufig eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Situation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, bei denen unter Kymriah eine komplette Remission erreicht wurde, können die resultierenden niedrigen Immunglobulinspiegel das Infektionsrisiko erhöhen. In Abhängigkeit vom Alter und den spezifischen Leitlinien sollte auf Anzeichen und Symptome von Infektionen geachtet werden.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion von Kymriah kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten, die nach der Behandlung mit Kymriah an Tag 28 Zytopenien aufwiesen, verringerte sich der Schweregrad bei pädiatrischen ALL-Patienten und DLBCL-Patienten innerhalb von drei Monaten und bei FL-Patienten innerhalb von sechs Monaten nach der Behandlung auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten 3 Wochen nach der Infusion von Kymriah oder während eines noch bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms wird die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), die das Potenzial besitzen, Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verschlechtern, nicht empfohlen.

Sekundäre Malignome einschließlich mit T-Zell-Ursprung

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich Kymriah, berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichtete CAR-T-Zell-Therapie, berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie und Agammaglobulinämie können bei Patienten nach der Infusion von Kymriah auftreten. Nach der Behandlung mit Kymriah sollten die Immunglobulinspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegeln sollten je nach Alter und Leitlinien präventive Maßnahmen wie Vorbeugung von Infektionen, Antibiotikaprophylaxe und Immunglobulin-Ersatztherapie getroffen werden.

Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Ein TLS, das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend der Standardleitlinien behandelt werden.

Begleiterkrankungen

Patienten mit aktiven ZNS-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder mit eingeschränkter Funktion von Nieren, Leber, Lunge oder Herz wurden von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger für die unten beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen daher eine besondere Überwachung.

Vorherige Stammzelltransplantation

Bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben, wird empfohlen, Kymriah frühestens 4 Monate danach zu geben, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Kymriah eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann. Die Leukapherese zur Herstellung von Kymriah sollte frühestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT erfolgen.

Serologische Untersuchungen

Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

Virusreaktivierung

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

Bei Patienten, die mit Kymriah und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John-Cunningham(JC)-Virus berichtet, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führte. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.

CD19-negative B-Zell-ALL

Kymriah wird nicht empfohlen, wenn der B-Zell-ALL-Patient eine CD19-negative Erkrankung oder einen unbestätigten CD19-Status hat.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19-gerichtete Therapie erhalten haben. Obwohl eine Aktivität von Tisagenlecleucel beobachtet wurde, sind die Daten derzeit zu begrenzt, um eine angemessene Bewertung des Nutzen-Risiko-Profils bei diesen Patienten vorzunehmen. Kymriah wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer vorausgegangenen Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Beeinträchtigung virologischer Untersuchungen

Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV wenige und kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle, zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (*nucleic acid test*, NAT) zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden berichtet und können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dextran 40 in Kymriah zurückzuführen sein. Alle Patienten sollten während der Infusionsdauer genau beobachtet werden.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah genauer zu beschreiben.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 1 bis 6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Weder in der pädiatrischen noch in der erwachsenen Population wurden pharmakokinetische oder pharmakodynamische Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Tisagenlecleucel durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde nicht untersucht. Die Gabe niedrig dosierter Steroide im Rahmen der Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Behandlungsbeginn mit Kymriah muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Patienten, die eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhalten, finden Sie in den Fachinformationen der verwendeten lymphozytendepletierenden Chemotherapeutika.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Verhütung nach der Behandlung mit Kymriah abzugeben.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tisagenlecleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Tisagenlecleucel durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Tisagenlecleucel das Potenzial besitzt, über die Plazenta auf den Fötus übertragen zu werden, und beim Fötus Toxizitäten, einschließlich B-Lymphozytenmangel, verursachen kann. Die Anwendung von Kymriah während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangere sollten über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Kymriah sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es

zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tisagenlecleucel-Zellen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das mögliche Risiko für den gestillten Säugling aufgeklärt werden.

Nach der Anwendung von Kymriah sollte das Stillen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Kymriah auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Kymriah auf die männliche oder weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

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

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

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, einschließlich verändertem mentalen Zustand oder Krampfanfällen, besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination und sie dürfen 8 Wochen lang nach der Kymriah-Infusion nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit beruhte auf der Gabe von Kymriah in drei multizentrischen klinischen Zulassungsstudien mit insgesamt 424 Patienten (pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit B-Zell-ALL und Patienten mit DLBCL oder FL).

B-Zell-ALL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 212 Patienten auf, denen im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie CCTL019B2202 und der unterstützenden Studien CCTL019B2205J und CCTL019B2001X Kymriah infundiert wurde.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (75 %), Infektionen (70 %), Hypogammaglobulinämie (49 %), Fieber (43 %) und verminderter Appetit (28 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen waren verringerte weiße Blutzellen (100 %), verringertes Hämoglobin (99 %), verringerte Neutrophile (98 %), verringerte Lymphozyten (98 %) und verringerte Thrombozyten (95 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 86 % der Patienten berichtet. Die häufigste nicht hämatologische Nebenwirkung vom Grad 3 und 4 war Zytokin-Freisetzungssyndrom (37 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte weiße Blutzellen (97 %), verringerte Lymphozyten (94 %), verringerte Neutrophile (96 %), verringerte Thrombozyten (70 %) und verringertes Hämoglobin (46 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (78 % der Patienten) als nach der 8. Woche nach Infusion (49 % der Patienten).

DLBCL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 115 Patienten auf, denen im Rahmen einer globalen multizentrischen internationalen Studie Kymriah infundiert wurde, und zwar in der noch andauernden klinischen Zulassungsstudie CCTL019C2201.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (57 %), Infektionen (58 %), Fieber (35 %), Diarrhö (31 %), Übelkeit (29 %), Fatigue (27 %) und Hypotonie (25 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen waren verringerte Lymphozyten (100 %), verringerte weiße Blutzellen (99 %), verringertes Hämoglobin (99 %), verringerte Neutrophile (97 %) und verringerte Thrombozyten (95 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 88 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren Infektionen (34 %) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (23 %).

Die häufigsten (> 25 %) hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte Lymphozytenzahl (95 %), verringerte Neutrophilenzahl (82 %), verringerte Anzahl weißer Blutzellen (78 %), verringertes Hämoglobin (59 %) und verringerte Thrombozytenzahl (56 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (82 %) als nach der 8. Woche nach Infusion (48 %).

FL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 97 Patienten auf, denen im Rahmen einer globalen multizentrischen internationalen Studie Kymriah infundiert wurde, und zwar in der noch andauernden klinischen Zulassungsstudie CCTL019E2202.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen (> 25 %) waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (50 %), Infektionen (50 %) und Kopfschmerzen (26 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen waren verringertes Hämoglobin (94 %), verringerte Lymphozyten (92 %), verringerte weiße Blutzellen (91 %), verringerte Neutrophile (89 %) und verringerte Thrombozyten (89 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 75 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren Infektionen (16 %).

Die häufigsten (> 25 %) hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte Lymphozytenzahl (87 %), verringerte Anzahl weißer Blutzellen (74 %), verringerte Neutrophilenzahl (71 %), verringerte Thrombozytenzahl (26 %) und verringertes Hämoglobin (25 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (70 %) als nach der 8. Woche nach Infusion (40 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 79, 115 und 97 Patienten in den laufenden multizentrischen Zulassungsstudien (CCTL019B2202, CCTL019C2201 und CCTL019E2202) sowie bei 64 und 69 Patienten in den unterstützenden Studien (CCTL019B2205J und CCTL019B2001X) sowie aus den Meldungen nach der Markteinführung identifiziert. Die beobachteten Nebenwirkungen (Tabelle 1 auf den Seiten 6 bis 7) sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt werden, basierend auf folgender Konvention: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In den klinischen Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (N = 212) wurde bei 75 % der Patienten (37 % vom Grad 3 oder 4; 0,5 % [1 Patient] mit tödlichem Ausgang) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet.

In der noch andauernden klinischen Studie mit DLBCL-Patienten (N = 115) wurde bei 57 % der Patienten (23 % vom Grad 3 oder 4) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet.

In der noch andauernden klinischen Studie mit FL-Patienten (N = 97) wurde bei 50 % der Patienten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet. Hierbei wurden keine Ereignisse vom Grad 3 oder 4 berichtet.

In den Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen B-Zell-ALL-Patienten und mit DLBCL-Patienten wurde ein Zytokin-Freisetzungssyndrom gemäß den Penn-Kriterien wie folgt eingeteilt: Grad 1: leichte Reaktionen, die eine unterstützende Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen[1)]	
Sehr häufig:	Infektionen – nicht näher spezifizierte Erreger, virale Infektionen, bakterielle Infektionen
Häufig:	Pilzinfektionen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten:	Sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Häufig:	Leukopenie, Panzytopenie, Koagulopathie, Lymphopenie
Gelegentlich:	B-Zell-Aplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr häufig:	Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hypogammaglobulinämie[2)]
Häufig:	Infusionsbedingte Reaktion, Graft-versus-Host-Reaktion[3)], hämophagozytische Lymphohistiozytose
Nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypophosphatämie
Häufig:	Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie[4)], Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hyperurikämie[5)], Hyperkalzämie, Tumor-Lyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie[6)], Hypernatriämie, Hyperferritinämie[7)], Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypermagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Angst, Delirium[8)], Schlafstörung[9)]
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen[10)], Enzephalopathie[11)]
Häufig:	Schwindelgefühl[12)], periphere Neuropathie[13)], Tremor[14)], motorische Funktionsstörung[15)], Krampfanfall[16)], Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom**, Sprachstörungen[17)], Neuralgie[18)]
Gelegentlich:	Ischämischer Hirninfarkt, Ataxie[19)]
Nicht bekannt:	Neurotoxizität
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörung[20)]
Herzerkrankungen	
Sehr häufig:	Tachykardie[21)]
Häufig:	Herzinsuffizienz[22)], Herzstillstand, Vorhofflimmern
Gelegentlich:	Ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Blutung[23)], Hypotonie[24)], Hypertonie
Häufig:	Thrombose[25)], Kapillarlecksyndrom
Gelegentlich:	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Husten[26)], Dyspnoe[27)], Hypoxie
Häufig:	Oropharyngeale Schmerzen[28)], Lungenödem[29)], verstopfte Nase, Pleuraerguss, Tachypnoe
Gelegentlich:	Akutes Atemnotsyndrom, Lungeninfiltration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen[30)]
Häufig:	Stomatitis, abdominale Distension, trockener Mund, Aszites
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig:	Ausschlag[31)]
Häufig:	Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[32)]
Häufig:	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Akute Nierenschädigung[33)]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Fieber, Fatigue[34)], Ödem[35)], Schmerzen[36)]
Häufig:	Grippeähnliche Erkrankung, Asthenie, Multiorganversagen, Schüttelfrost
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verringerte Lymphozytenzahl*, verringerte Anzahl weißer Blutzellen*, verringertes Hämoglobin*, verringerte Neutrophilenzahl*, verringerte Thrombozytenzahl*, erhöhtes Leberenzym[37)]
Häufig:	Erhöhtes Bilirubin im Blut, Gewichtsverlust, verringertes Fibrinogen im Blut, erhöhter INR-Wert (*international normalised ratio*), erhöhtes Fibrin-D-Dimer, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verlängerte Prothrombinzeit

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

[1] Die aufgeführten Infektionen und parasitären Erkrankungen spiegeln übergeordnete Begriffe wider.
[2] Hypogammaglobulinämie beinhaltet verringertes Immunglobulin A im Blut, verringertes Immunglobulin G im Blut, verringertes Immunglobuin M im Blut, Hypogammaglobulinämie, Immundefizienz, variabler Immundefekt und verringerte Immunglobuline.
[3] Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) beinhaltet GvHD, GvHD im Gastrointestinaltrakt, GvHD in der Haut.
[4] Hypoalbuminämie beinhaltet vermindertes Albumin im Blut, Hypoalbuminämie.
[5] Hyperurikämie beinhaltet erhöhte Harnsäure im Blut, Hyperurikämie.
[6] Hyperphosphatämie beinhaltet erhöhten Phosphor im Blut, Hyperphosphatämie.
[7] Hyperferritinämie beinhaltet Hyperferritinämie, erhöhtes Ferritin im Serum.
[8] Delirium beinhaltet Agitiertheit, Delirium, Halluzination, optische Halluzination, Reizbarkeit und Unruhe.
[9] Schlafstörung beinhaltet Schlaflosigkeit, Alpträume und Schlafstörung.
[10] Kopfschmerzen beinhaltet Kopfschmerzen und Migräne.
[11] Enzephalopathie beinhaltet Automatismus, kognitive Störung, Verwirrtheitszustand, getrübter Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörung, Enzephalopathie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Veränderungen des mentalen Zustands, metabolische Enzephalopathie, Somnolenz und abnormes Denken. Die Enzephalopathie ist neben anderen Symptomen ein Hauptmerkmal des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS).
[12] Schwindelgefühl beinhaltet Schwindelgefühl, Präsynkope und Synkope.
[13] Periphere Neuropathie beinhaltet Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.
[14] Tremor beinhaltet Dyskinesie und Tremor.
[15] Motorische Funktionsstörung beinhaltet Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myoklonus und Myopathie.
[16] Krampfanfall beinhaltet generalisierte tonisch-klonische Anfälle, Krampfanfall und Status epilepticus.
[17] Sprachstörungen beinhaltet Aphasie, Dysarthrie und Sprachstörungen.
[18] Neuralgie beinhaltet Neuralgie und Ischialgie.
[19] Ataxie beinhaltet Ataxie und Dysmetrie.
[20] Sehstörung beinhaltet verschwommenes Sehen und Sehstörung.
[21] Tachykardie beinhaltet Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie.
[22] Herzinsuffizienz beinhaltet Herzinsuffizienz, Stauungsinsuffizienz, Funktionsstörung des linken Ventrikels und Funktionsstörung des rechten Ventrikels.
[23] Blutung beinhaltet Analblutung, Blutblase, Blut im Urin, Blutung an der Katheterstelle, Hirnblutung, Bindehautblutung, Kontusion, hämorrhagische Zystitis, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Blutung eines Zwölffingerdarmgeschwürs, Ekchymose, Epistaxis, Augenkontusion, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämarthrose, Hämatemesis, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptyse, starke Menstruationsblutung, Hämatom an der Injektionsstelle, intermenstruelle Blutung, Dickdarmblutung, Lippenblutung, Meläna, Mundblutung, Schleimhautblutung, Blutblase im Mund, periorbitales Hämatom, Peritonealhämatom, Petechien, Pharynxblutung, postprozedurale Blutung, Lungenblutung, Purpura, rektale Blutung, Netzhautblutung, Blutung an der Stomastelle, subkutanes Hämatom, subdurales Hämatom, subdurale Blutung, Zahnhöhlenblutung, Trachealblutung, traumatisches Hämatom, Tumorblutung, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt und vaginale Blutung.
[24] Hypotonie beinhaltet Hypotonie und orthostatische Hypotonie.
[25] Thrombose beinhaltet tiefe Venenthrombose, Embolie, Lungenembolie, Thrombose, Thrombose der Vena cava und Venenthrombose.
[26] Husten beinhaltet Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.
[27] Dyspnoe beinhaltet akutes Lungenversagen, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Atemnot und Atemstillstand.
[28] Oropharyngeale Schmerzen beinhaltet Mundschmerzen und oropharyngeale Schmerzen.
[29] Lungenödem beinhaltet akutes Lungenödem und Lungenödem.
[30] Abdominalschmerzen beinhaltet abdominale Beschwerden, Abdominalschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und gastrointestinale Schmerzen.
[31] Ausschlag beinhaltet Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Kontaktdermatitis, Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag.
[32] Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems beeinhaltet Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, muskuloskelettale Thoraxschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Nackenschmerzen, nichtkardiale Thoraxschmerzen.
[33] Akute Nierenschädigung beinhaltet akute Nierenschädigung, Anurie, Azotämie, anormale Kreatininwerte im Blut, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhter Blutharnstoff, Nierenversagen, renale tubuläre Dysfunktion und Nierentubulusnekrose.
[34] Fatigue beinhaltet Fatigue und Unwohlsein.
[35] Ödem beinhaltet Gesichtsödem, Flüssigkeitsretention, generalisiertes Ödem, Hypervolämie, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem, periorbitales Ödem und periphere Schwellung.
[36] Schmerzen beinhaltet Schmerzen und Schmerzen in den Extremitäten.
[37] Erhöhtes Leberenzym beinhaltet erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Leberenzym und erhöhte Transaminasen.
* Häufigkeitsangabe basiert auf Laborwerten. Für jeden Patienten wurde nur der schlechteste Schweregrad nach Beginn der Behandlung gewertet.
** Abgekürzt ICANS. Die Symptome oder Anzeichen können progredient sein und Aphasie, veränderter Bewusstseinszustand, Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten, motorische Schwäche, Krampfanfälle und Hirnödem umfassen.

In der Studie mit FL-Patienten wurde ein Zytokin-Freisetzungssyndrom gemäß den Lee-Kriterien wie folgt eingeteilt: Grad 1: leichte Allgemeinsymptome, die eine symptomatische Behandlung erfordern; Grad 2: Symptome, die eine moderate Intervention erfordern, wie z. B. Low-Flow-Sauerstofftherapie oder niedrig dosierte Vasopressoren; Grad 3: Symptome, die eine aggressive Intervention erfordern, wie z. B. High-Flow-Sauerstofftherapie und hoch dosierte Vasopressoren; Grad 4: lebensbedrohliche Symptome, die eine Intubation erfordern; Grad 5: Tod.

Informationen zur klinischen Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Abschnitt 4.4.

Infektionen und febrile Neutropenie
Nach der Infusion von Kymriah traten bei Patienten mit B-Zell-ALL bei 36 % schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 70 % (nicht näher spezifiziert 55 %, viral 31 %, bakteriell 24 % und mykotisch 12 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah kam es bei 41 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei DLBCL-Patienten traten bei 34 % schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 58 % (nicht näher spezifiziert 48 %, bakteriell 15 %, mykotisch 11 % und viral 11 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb

von 8 Wochen kam es bei 37 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei 16 % der FL-Patienten traten schwere Infektionen (Grad 3 oder 4) auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 50 % (nicht näher spezifiziert 36 %, viral 17 %, bakteriell 6 % und mykotisch 2 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen kam es bei 19 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei 26 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL, 17 % der DLBCL-Patienten und 12 % der FL-Patienten wurde eine schwere febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) beobachtet. Informationen zur Behandlung der febrilen Neutropenie vor und nach der Infusion von Kymriah sind in Abschnitt 4.4 zu finden.

Länger anhaltende Zytopenien
Zytopenien treten aufgrund vorheriger Chemotherapien und der Therapie mit Kymriah sehr häufig auf.

Alle pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL wiesen zu irgendeiner Zeit nach der Infusion von Kymriah Zytopenien vom Grad 3 oder 4 auf. Zytopenien vom Grad 3 und 4, die länger als 28 Tage nach der Infusion von Kymriah anhielten, umfassten basierend auf Laborbefunden eine verringerte Anzahl von weißen Blutzellen (50 %), Neutrophilen (56 %), Lymphozyten (43 %) und Thrombozyten (32 %) sowie verringertes Hämoglobin (11 %).

Alle erwachsenen DLBCL-Patienten wiesen zu irgendeiner Zeit nach der Infusion von Kymriah Zytopenien vom Grad 3 und 4 auf. Zytopenien vom Grad 3 und 4, die länger als 28 Tage anhielten, umfassten basierend auf Laborbefunden eine verringerte Anzahl von Thrombozyten (39 %), Lymphozyten (29 %), Neutrophilen (25 %) und weißen Blutzellen (21 %) sowie verringertes Hämoglobin (14 %).

Bei erwachsenen Patienten mit FL wiesen 99 % zu irgendeiner Zeit nach der Infusion von Kymriah Zytopenien vom Grad 3 oder 4 auf. Zytopenien vom Grad 3 und 4, die länger als 28 Tage nach der Infusion von Kymriah anhielten, umfassten basierend auf Laborbefunden eine verringerte Anzahl von Lymphozyten (23 %), Thrombozyten (17 %), Neutrophilen (16 %), weißen Blutzellen (13 %) und verringertes Hämoglobin (3 %).

Neurologische Nebenwirkungen
Mehrheitlich traten neurotoxische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion auf und waren von vorübergehender Natur.

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL traten innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 32 % der Patienten schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen auf, einschließlich Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 10 %). Bei DLBCL-Patienten kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 20 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 11 %). Diese traten bei 9 % der FL-Patienten innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf (Grad 3 oder 4 bei 1 %). Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) trat bei 4 % der FL-Patienten (Grad 3 oder 4 bei 1 %) innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf.

Informationen zur klinischen Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Hypogammaglobulinämie
Hypogammaglobulinämie wurde bei 49 % der Patienten mit r/r ALL, 17 % der Patienten mit r/r DLBCL und 17 % der Patienten mit r/r FL, die mit Kymriah behandelt wurden, gemeldet.

Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, sollten die Immunglobulinspiegel gemessen werden.

Immunogenität
In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Tisagenlecleucel bestimmt, indem das Serum vor und nach der Anwendung auf Antikörper hin untersucht wurde, die gegen den murinen CAR19 gerichtet (anti-mCAR19) sind. Die Mehrheit der Patienten zeigte vor der Anwendung ein positives Ergebnis hinsichtlich anti-mCAR19-Antikörper, und zwar sowohl bei pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202, B2205J, B2001X; 84,0 %) als auch bei erwachsenen DLBCL-Patienten (C2201; 93,9 %) und erwachsenen FL-Patienten (E2202; 66,0 %).

Durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper wurden bei 40,5 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202), 8,7 % der erwachsenen DLBCL-Patienten und 28,7 % der erwachsenen FL-Patienten nachgewiesen. Vorbestehende und durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper hatten weder eine Auswirkung auf das klinische Ansprechen noch einen Einfluss auf die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein vorbestehender und durch die Behandlung induzierter anti-mCAR19-Antikörper die Sicherheit oder Wirksamkeit von Kymriah beeinflusst.

Eine T-Zell-Immunantwort wurde bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL, erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und erwachsenen Patienten mit FL nicht beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen Patienten mit r/r B-Zell-ALL ab einem Alter von 3 Jahren wurde bei 212 Patienten in der Zulassungsstudie B2202 und den unterstützenden Studien B2205J und B2001X untersucht, in denen die Mehrzahl der Patienten (81 %) unter 18 Jahre alt war (65/79 in B2202, 54/64 in B2205J und 52/69 in B2001X). Die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten sind in der „Zusammenfassung des Sicherheitsprofils“ und in Tabelle 1 auf Seite 6 bis 7 aufgeführt.

Die Sicherheit von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen Patienten mit r/r B-Zell-ALL im Alter von unter 3 Jahren wurde in der Beobachtungsstudie B2401 (n = 43) untersucht, wobei die Erkenntnisse zur Sicherheit insgesamt dem bekannten Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel entsprachen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung eines Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 770, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.
Im Falle einer Überdosierung besteht das potenzielle Risiko darin, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines CRS, einschließlich eines schweren CRS, ansteigt. Zur engmaschigen Überwachung, siehe Abschnitt 4.2; zu den Symptomen und der Behandlung von CRS, siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XL04.

Wirkmechanismus

Tisagenlecleucel ist eine mit autologen Immunzellen durchgeführte Krebstherapie, bei der eine Umprogrammierung der T-Zellen des Patienten mithilfe eines Transgens erfolgt, das einen chimären Antigenrezeptor (*chimeric antigen receptor*, CAR) kodiert, um CD19-exprimierende Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Der CAR besteht aus einem murinen Einzelketten-Antikörperfragment, welches CD19 erkennt und mit den intrazellulären Signaldomänen 4-1BB (CD137) und CD3-zeta verbunden ist. Die Komponente CD3-zeta ist wichtig für die Einleitung der T-Zell-Aktivierung und die antitumorale Aktivität, während 4-1BB die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel verbessert. Nach der Bindung an CD19-exprimierende Zellen übermittelt der CAR ein Signal, welches die T-Zell-Expansion und die Persistenz von Tisagenlecleucel fördert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Akute lymphatische Leukämie (ALL)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei der Behandlung von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten bis einschließlich 25 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-ALL wurden bei insgesamt 203 Patienten in einer Zulassungsstudie (B2202, N = 79) und zwei unterstützenden (B2205J, N = 64, und B2101J, N = 60) offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien untersucht. Von allen Patienten wurde

Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert. Die Zulassungsstudie B2202 (ELIANA) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL. Von den 97 Patienten, die in die Hauptkohorte eingeschlossen wurden, erhielten 79 eine Infusion mit Kymriah. Für 8 Patienten (8 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 7; 7 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 3; 3 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der Komplettierung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag, betrug 28,5 Monate (Spannweite: 0,4 – 65,5). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag betrug 79,4 Monate (Spannweite: 59,7 – 90,3).

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Mehrheit der Patienten (69/79; 87 %) erhielt während der Wartezeit auf Kymriah eine Überbrückungstherapie. Von den 79 Patienten, die eine Infusion mit Kymriah erhielten, erhielten insgesamt 76 Patienten (96 %) nach der Aufnahme in die Studie und vor der Infusion einer Einzeldosis Kymriah auch eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (siehe Abschnitt 4.2 zu den Bedingungen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion).

Die Wirksamkeit wurde bestimmt anhand des primären Endpunktes Gesamtremissionsrate (*overall remission rate*, ORR), welcher definiert war als das beste Ansprechen in Form einer kompletten Remission (*complete remission*, CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (*Complete Remission with incomplete blood count recovery*, CRi) innerhalb von 3 Monaten nach der Infusion, und welcher durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) beurteilt wurde. Die Wirksamkeit wurde auch bestimmt anhand der sekundären Endpunkte, einschließlich der Dauer der Remission (*duration of remission*, DOR) und des Anteils der Patienten, die eine CR oder eine CRi mit minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) < 0,01 % (MRD-negativ) (durch Durchflusszytometrie ermittelt) erreichten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus dieser Studie sind in Tabelle 3 auf Seite 10 dargestellt. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent. 8 Patienten (10,1 %), bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer CR/CRi kam, erhielten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, während sie in Remission waren. Von diesen Patienten erhielten 6 (7,6 %) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion eine Transplantation, während sie in Remission waren. Kymriah wurde in einem für die Behandlung mit Kymriah qualifizierten Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen angewendet.

Tabelle 2 Studie B2202: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

	Eingeschlossene Patienten N = 97 n (%)	**Infundierte Patienten N = 79 n (%)**
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	12 (5,48)	12 (5,38)
Median (Minimum – Maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Altersgruppe (Jahre) – n (%)		
< 10 Jahre	40 (41,2)	32 (40,5)
≥ 10 Jahre und < 18 Jahre	40 (41,2)	33 (41,8)
≥ 18 Jahre	17 (17,5)	14 (17,7)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	54 (55,7)	45 (57,0)
Weiblich	43 (44,3)	34 (43)
Erkrankungsstatus – n (%)		
Primär refraktär[1]	8 (8,2)	6 (7,6)
Rezidivierte Erkrankung[2]	89 (91,8)	73 (92,4)
Vorangegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)

[1] Primär refraktär: Patient hatte nie eine morphologische komplette Remission (CR) vor der Studie;
[2] Rezidivierte Erkrankung: Patient hatte mindestens ein Rezidiv vor der Studie

Die unterstützende Studie B2205J (ENSIGN) war eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL. Die Studie hatte ein ähnliches Studiendesign und schloss vergleichbare Patientenpopulationen ein wie die Zulassungsstudie B2202. Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Studien war die Definition des primären Wirksamkeitsendpunkts ORR, der in der Studie B2205J innerhalb von 6 Monaten nach der Kymriah-Infusion bestimmt wurde, verglichen mit 3 Monaten in der Zulassungsstudie. Von 75 eingeschlossenen Patienten erhielten 64 eine Infusion mit Kymriah. Für 5 Patienten (6,7 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden und 6 Patienten (8,0 %) starben während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der Komplettierung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag für die finalen Auswertungen, betrug 12,2 Monate (Spannweite: 0,4 – 49,3). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag betrug 31,7 Monate (Spannweite: 17,6 – 56,0).

Das mediane Alter der infundierten Patienten lag bei 12,5 Jahren (Spannweite: 3 – 25 Jahre), 34 Patienten (53,1 %) waren weiblich und 30 (46,9 %) waren männlich, 10,9 % der Patienten hatten eine primär refraktäre Erkrankung, 89,1 % eine rezidivierte Erkrankung und 43,8 % mindestens eine vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Die Charakteristika der Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses waren bei den eingeschlossenen Patienten in Hinblick auf Alter (medianes Alter 13,0 Jahre, Spannweite: 3 – 25), Geschlecht (46,7 % weiblich und 53,3 % männlich), primäre Refraktärität (10,7 %) und Transplantationanamese (42,7 %) ähnlich. Die Mehrheit der infundierten Patienten (57/64, 89,1 %) erhielt während der Wartezeit auf Kymriah eine Überbrückungschemotherapie. Von den 64 Patienten, die eine Infusion mit Kymriah erhielten, erhielten insgesamt 60 Patienten (93,8 %) nach der Aufnahme in die Studie und vor der Infusion einer Einzeldosis Kymriah auch eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Die Wirksamkeit wurde bestimmt anhand des primären Endpunktes ORR, der das beste Gesamtansprechen als CR oder CRi umfasste, das innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion für mindestens 28 Tage anhielt, und durch ein IRC beurteilt wurde. Die Wirksamkeit wurde auch bestimmt anhand der sekundären Endpunkte, einschließlich DOR, des Anteils der Patienten, die eine CR oder eine CRi mit MRD-negativem Erkrankungsstatus erreichten, und OS. Unter den infundierten Patienten wurde bei 45 Patienten ein Ansprechen (ORR: 70,3 %; 59,4 % CR und 10,9 % CRi) erreicht. CR/CRi mit MRD-negativem Knochenmark wurde für 43 Patienten (67,2 %) berichtet. Die mediane DOR wurde nicht erreicht und die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug 70,5 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten betrug 54,7 % und das mediane OS wurde auf 29,9 Monate geschätzt (95%-KI: 15,1; 42,4). Die Ergebnisse zum OS wurden in einer aktualisierten

Tabelle 3 Studie B2202: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierter/refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

Primärer Endpunkt	**Eingeschlossene Patienten N = 97**	**Infundierte Patienten N = 79**
Gesamtremissionsrate (ORR) innerhalb von 3 Monaten[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)
Wichtigster sekundärer Endpunkt	**N = 97**	**N = 79**
CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark[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
Dauer der Remission (DOR)[7]	**N = 66**	**N = 66**
% Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein	67,4	67,4
% Wahrscheinlichkeit, nach 30 Monaten ereignisfrei zu sein	56,2	56,2
Median (Monate) (95%-KI)	46,8 (17,8; n.b.[9])	46,8 (17,8; n.b.)
Weiterer sekundärer Endpunkt	**N = 97**	**N = 79**
Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)[8]		
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten	52,8	63,5
Median (Monate) (95%-KI)	47,9 (19,4; n.b.)	Nicht erreicht (45,6; n.b.)

[1] Remissionsstatus muss mindestens 28 Tage erhalten bleiben, ohne klinischen Hinweis auf ein Rezidiv.
[2] Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: ORR ≤ 20 % vs. Ha: ORR > 20 %.
[3] CR (komplette Remission) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100 000/µl und absolute Neutrophilenzahl [*absolute neutrophil counts*, ANC] > 1 000/µl) ohne Bluttransfusion.
[4] CRi (komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und keine vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes mit oder ohne Bluttransfusion.
[5] MRD (minimale Resterkrankung)-negativ war definiert als MRD < 0,01 % (durch Durchflusszytometrie ermittelt).
[6] Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: Rate der MRD-negativen Remission ≤ 15 % vs. Ha: > 15 %.
[7] DOR war definiert als der Zeitraum vom Einsetzen der CR oder CRi bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung, je nachdem, was zuerst eintrat (N = 66). Ein Patient erreichte nach Monat 3 eine Remission.
[8] OS war definiert als die Zeit zwischen der Infusion von Kymriah bis zum Tod jeglicher Ursache für infundierte Patienten und als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten.
[9] Nicht bestimmbar.

OS-Analyse bestätigt (d. h. medianes OS 29,9 Monate [95%-KI: 15,2; NE] mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 57,6 % nach 24 Monaten; mit einem medianen Follow-up für OS von 25,9 Monaten), die Patienten einschloss, die in eine separate Langzeit-Follow-up-Studie überführt waren. 7 Patienten (10,9 %), die nach der Kymriah-Infusion eine CR/CRi erreichten, erhielten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, während sie in der Studie in Remission waren. Von diesen Patienten erhielten 5 (7,8 %) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion eine Transplantation. Die für die eingeschlossenen Patienten (n = 75) berichteten Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigen eine ORR von 60,0 % (50,7 % CR und 9,3 % CRi; 57,3 % mit MRD-negativem Knochenmark). Das berichtete Gesamtüberleben in der in die Studie eingeschlossenen Population entspricht dem der infundierten Population.

Besondere Patientengruppen
Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen verschiedenen Altersgruppen beobachtet.

Leukämiepatienten mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)
Von den 4 Patienten mit Leukämie mit Befall des ZNS (d. h. ZNS-3), die in die Studie B2101J eingeschlossen wurden, entwickelten 3 ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad 2 bis 4) und vorübergehende neurologische Anomalien (Grad 1 bis 3), welche innerhalb von 1 bis 3 Monaten nach der Infusion zurückgingen. Ein Patient verstarb wegen Fortschreitens der Erkrankung und die anderen 3 Patienten hatten eine CR oder eine CRi und sind 1,5 bis 2 Jahre nach der Infusion noch am Leben.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Kymriah von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), die ≥ 2 Chemotherapielinien, einschließlich Rituximab und Anthrazyklin, erhalten haben oder nach einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (*autologous haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) rezidiviert sind, wurden in der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie C2201 (JULIET) untersucht. Patienten mit T-Zell-reichem/Histiozyten-reichem, großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCL), primär kutanem großzelligen B-Zell-Lymphom, primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL), EBV-positivem DLBCL bei älteren Patienten, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom wurden nicht in die Studie C2201 eingeschlossen.

Von den 167 Patienten, die in die Studie C2201 eingeschlossen wurden, erhielten 115 Patienten eine Infusion mit Kymriah. Circa 31 % der Patienten schieden vor der Infusion von Kymriah aus der Studie aus. Für 13 Patienten (8 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Andere Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 16; 10 %), Entscheidung des Arztes/Fortschreiten der Grunderkrankung (n = 16; 10 %), Entscheidung des Patienten (n = 2; 1 %), Abweichung vom Prüfplan (n = 1; 1 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 4; 2 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der Komplettierung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag der finalen Analyse, betrug 7,7 Monate (Spannweite: 0,4 – 61,0). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag der finalen Analyse betrug 74,3 Monate (Spannweite: 58,1 – 86,6).

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 4 auf Seite 11 dargestellt. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert. Die Mehrheit der Patienten (103/115, 90 %) erhielt bis zur Gabe von Kymriah eine Überbrückungstherapie zur Krankheitsstabilisierung. Art und Dauer der Überbrückungstherapie lag im Ermessen des Arztes. 107/115 Patienten (93 %) erhielten vor der Infusion von Kymriah eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Kymriah wurde als Einzeldosis (0,6 bis 6,0 × 10^8 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen) über eine intravenöse Infusion in einem qualifizierten Kymriah-Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen gegeben.

Die Wirksamkeit von Kymriah wurde über den primären Endpunkt beste Gesamtansprechrate (*best overall response rate*,

Tabelle 4 Studie C2201: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

	Eingeschlossene Patienten N = 167 n (%)	Infundierte Patienten N = 115 n (%)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	56 (12,9)	54 (13,1)
Median (Minimum – Maximum)	58 (22 – 76)	56 (22 – 76)
Altersgruppe (Jahre) – n (%)		
< 65 Jahre	120 (71,9)	89 (77,4)
≥ 65 Jahre	47 (28,1)	26 (22,6)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	105 (62,9)	71 (61,7)
Weiblich	62 (37,1)	44 (38,3)
Vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT) – n (%)		
Nein	93 (55,7)	59 (51,3)
Ja	74 (44,3)	56 (48,7)
Erkrankungsstadium III/IV bei Einschluss in die Studie – n (%)		
Nein	36 (21,6)	27 (23,5)
Ja	131 (78,4)	88 (76,5)
Anzahl vorangegangener Linien antineoplastischer Therapien – 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)
Erkrankungsstatus – n (%)		
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie	98 (58,7)	63 (54,8)
Rezidiv nach der letzten Therapielinie	69 (41,3)	52 (45,2)

ORR) und sekundäre Endpunkte bestimmt. Die beste Gesamtansprechrate umfasst sowohl das von einem unabhängigen Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) bestimmte komplette Ansprechen (*complete response*, CR), als auch das Teilansprechen (*partial response*, PR). Zu den sekundären Endpunkten gehörte auch die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) (Tabelle 5 auf Seite 12).

Von den 41 Patienten, die eine CR erreichten, wiesen 16 Patienten intial eine PR als Gesamtansprechen der Erkrankung auf, die sich mit der Zeit zu einer CR verbesserte. Bei den meisten dieser Patienten (13/16) kam es innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion von Tisagenlecleucel zum Übergang von einer PR zu einer CR. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent.

Follikuläres Lymphom (FL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulären Lymphom (FL) wurden in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie (E2202, N = 97) untersucht.

In die Zulassungsstudie E2202 (ELARA) wurden Patienten aufgenommen, die entweder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer zweiten oder späteren Linie einer systemischen Therapie (einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans) therapierefraktär waren oder ein Rezidiv entwickelt hatten, oder die während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer Erhaltungstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper nach mindestens zwei Therapielinien ein Rezidiv entwickelt hatten oder die nach einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) ein Rezidiv entwickelt hatten. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen, transformiertem Lymphom oder anderen aggressiven Lymphomen, einschließlich Patienten mit FL Grad 3b, des Weiteren Patienten, die eine vorherige allogene HSCT erhalten hatten, oder Patienten, die eine Erkrankung mit aktiver ZNS-Beteiligung aufwiesen.

Von den 98 Patienten, die in die Studie eingeschlossen und einer Leukapherese unterzogen wurden, erhielten 97 eine Infusion mit Kymriah. Ein Patient erreichte vor der Infusion eine komplette Remission, die auf die letzte vorangegangene Therapielinie zurückgeführt wurde; daher schied dieser Patient nach Entscheidung des Arztes vor der Infusion von Kymriah aus der Studie aus. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert. Kymriah wurde für alle eingeschlossenen Patienten geliefert. Die mediane Dauer des Studien-Follow-ups, definiert als die Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datum der vollständigen Nachbeobachtung oder des Abbruchs des Follow-ups vor dem Datenstichtag, betrug 18,6 Monate (Spannweite: 1,8 – 29,9). Die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag betrug 20,8 Monate (Spannweite: 14,4 – 29,9). Die Studie dauert noch an.

Von den 97 Patienten, denen Kymriah infundiert wurde, hatten 94 eine messbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) und wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse (*efficacy analysis set,* EAS) einbezogen.
Die wichtigsten Informationen zur eingeschlossenen Population und zum EAS zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 6 auf Seite 13 dargestellt. Etwa die Hälfte der Patienten (44/94; 47 %) erhielt zwischen der Leukapherese und der Verabreichung von Kymriah eine Überbrückungstherapie zur Krankheitsstabilisierung, und alle Patienten erhielten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Bei allen infundierten Patienten wurde Kymriah als Einzeldosis durch intravenöse Infusion in einem qualifizierten Behandlungszentrum in einem stationären oder ambulanten Rahmen (18 %) gegeben.

Die Wirksamkeit wurde anhand des primären Endpunkts der kompletten Ansprechrate (*complete response rate*, CRR) beurteilt, die von der Infusion bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Beginn einer neuen Therapie erfasst wurde. Die CRR wurde vom IRC auf der Grundlage der Kriterien der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014) bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR), das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die mediane Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur Infusion betrug 46 Tage (Spannweite: 23 – 127). Die erste Bewertung des Krankheitsstatus war 3 Monate nach der Infusion geplant.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 14

Alle Responder erreichten ihr erstes Ansprechen (CR oder PR) zum Zeitpunkt der ersten Bewertung des Krankheitsstatus 3 Monate nach der Infusion. Von den 65 Patienten, die schließlich eine CR erreichten, hatten 15 Patienten (16 %) zunächst eine PR. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es innerhalb von 6 Monaten nach der Infusion zum Übergang von einer PR zur CR. Keiner der Patienten, die eine Infusion von Kymriah erhielten, erhielt während der Remission (CR oder PR) eine Transplantation.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient ≥ 9 Monate in Remission blieb (DOR), betrug 76 % (95%-KI: 64,9; 84,3), während die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient, der eine CR erreichte, ≥ 9 Monate in Remission blieb, 87 % betrug (95%-KI: 75,6; 93,3).

Tabelle 5 Studie C2201: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

	Eingeschlossene Patienten N = 167	**Infundierte Patienten N = 115**
Primärer Endpunkt[1]	**N = 147**	**N = 99**
Gesamtansprechrate (ORR) (CR+PR)[2], n (%) 95%-KI	**54 (36,7)** (28,9; 45,1)	**54 (54,5)** (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Ansprechen in Monat 3	N = 147	N = 99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Ansprechen in Monat 6	N = 147	N = 99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Ansprechdauer (DOR)[3]	**N = 54**	**N = 54**
Median (Monate) (95%-KI)	Nicht erreicht (10,0; n.b.[5])	Nicht erreicht (10,0; n.b.[5])
% Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten rezidivfrei zu sein	63,4	63,4
% Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten rezidivfrei zu sein	60,8	60,8
% Wahrscheinlichkeit, nach 36 Monaten rezidivfrei zu sein	60,8	60,8
% Wahrscheinlichkeit, nach 54 Monaten rezidivfrei zu sein	60,8	60,8
Weitere sekundäre Endpunkte	**N = 167**	**N = 115**
Gesamtüberleben (OS)[4]		
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	41,0	48,2
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten	29,4	36,6
% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 60 Monaten	25,5	31,7
Median (Monate) (95%-KI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)

[1] Der primäre Endpunkt wurde für alle Patienten analysiert, für die Kymriah an der Novartis-Einrichtung in den USA hergestellt wurde.
[2] ORR ist der Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR) eine CR oder PR auf der Grundlage der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014) erreichten. Patienten, die nicht infundiert wurden, wurde ein BOR = unbekannt (d. h. Nicht-Responder) zugeordnet.
[3] DOR war definiert als der Zeitraum vom Erreichen des CR oder PR bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund des DLBCL, je nachdem, was zuerst eintrat.
[4] OS war definiert als der Zeitraum zwischen der Infusion von Kymriah und dem Tod jeglicher Ursache (N = 115) und als der Zeitraum zwischen Einschluss in die Studie und dem Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten (N = 167).
[5] Nicht bestimmbar.

Subgruppen-Analysen zeigten eine generell einheitliche CRR über alle Subgruppen hinweg, einschließlich der folgenden prognostischen Hochrisiko-Subgruppen: hoher FLIPI-Score (CRR 63 %), vorangegangene HSCT (CRR 66 %), POD24 (CRR 59 %) und doppelte Refraktärität (CRR 66 %).

Besondere Patientengruppen

Es gibt nicht genügend Daten, um festzustellen, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen verschiedenen Altersgruppen gibt, wobei der klinische Nutzen und die Erfahrungen zur Sicherheit bei älteren DLBCL- und FL-Patienten über 65 Jahren (23 % bzw. 24,7 % der DLBCL- bzw. FL-Studienpopulation) vergleichbar mit denen in der Gesamtpopulation waren.

Kinder und Jugendliche

Studie B2401

Im Rahmen einer Beobachtungsstudie (B2401) wurden Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit für Patienten, denen Tisagenlecleucel infundiert wurde, aus den Registern des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) und der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) gesammelt. Die Studie umfasste zum Zeitpunkt des Datenstichtags 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit r/r B-Zell-ALL. Eine Herstellung von Kymriah für Patienten unter 3 Jahren und mit geringem Gewicht war möglich. 43 Patienten (CIBMTR: 40; EBMT: 3) waren zum Zeitpunkt der Infusion unter 3 Jahre alt. Für die pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL betrug die mediane Zeit von der Kymriah-Infusion bis zum Datenstichtag 11,8 Monate für CIBMTR und 9,0 Monate für EBMT.

Von den Patienten unter 3 Jahren, die in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen wurden (n = 33), wurde für 26 Patienten (78,8 %) eine CR (einschließlich CRi) als BOR gemeldet (95%-KI: 61,1; 91,0). Alle 15 Patienten, die eine CR (einschließlich CRi) aufwiesen und für die MRD-Daten gemeldet wurden, waren während des Follow-ups MRD-negativ. Die geschätzte DOR-Rate nach 12 Monaten betrug 62,7 % (95%-KI: 35,0; 81,3).

Die Erkenntnisse zur Sicherheit bei Patienten unter 3 Jahren mit r/r B-Zell-ALL entsprachen insgesamt dem bekannten Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel.

Studie C2202

Eine Phase-II-Studie mit Tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) wurde bei 33 infundierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem reifem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) bei Kindern und jungen Erwachsenen durchgeführt. Von den 33 Patienten, denen Tisagenlecleucel infundiert wurde, hatten 28 Patienten (24 Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren und 4 Patienten im Alter von 20 bis 22 Jahren) vor der Infusion eine messbare Erkrankung und wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse (EAS) einbezogen.

Die EAS umfasste Patienten mit Burkitt-Lymphom (n = 15), diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (n = 8), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (n = 3), Grauzonen-Lymphom (n = 1) und hochmalignem Lymphom mit MYC- und BCL2-Rearrangements (n = 1). Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 14,0 Jahren (Spannweite: 3 – 22 Jahre), 9 Patienten (32,1 %) waren weiblich und 19 (67,9 %) waren männlich. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapielinien betrug 1 (Spannweite: 1 – 3). 17,9 % der Patienten hatten eine vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Alle Patienten außer einem (96,4 %) erhielten während der Wartezeit auf Tisagenlecleucel eine Überbrückungschemotherapie. Die Patienten erhielten die zugelassene Tisagenlecleucel-Dosis für die pädiatrische ALL-Indikation.

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse (EAS) ergaben eine ORR von 32,1 % (95%-KI: 15,9; 52,4), mit einer CR von 7,1 %. Eine Subgruppen-Analyse ergab eine geringere ORR bei Patienten mit Burkitt-Lymphom (20 %; 95%-KI: 4,3; 48,1) im Vergleich zu Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (37,5 %; 95%-KI: 8,5; 75,5) oder anderen in die Studie einbezogenen Indikationen (60,0 %; 95%-KI: 14,7; 94,7).

Die insgesamten Erfahrungen zur Sicherheit bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit CD19+ r/r reifem B-Zell-NHL, die im Rahmen der Studie C2202 mit Tisagenlecleucel infundiert wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Tabelle 6 Studie E2202: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen Patienten und der EAS-Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

	Eingeschlossene Patienten N = 98 n (%)	**EAS* N = 94 n (%)**
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Median (Minimum – Maximum)	57,5 (29 – 73)	57,0 (29 – 73)
Altersgruppe (Jahre) – n (%)		
< 65 Jahre	74 (75,5)	70 (74,5)
≥ 65 Jahre	24 (24,5)	24 (25,5)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	65 (66,3)	64 (68,1)
Weiblich	33 (33,7)	30 (31,9)
Erkrankungsstadium III/IV bei Einschluss in die Studie – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Hoher FLIPI-Score[1] – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Bulky Disease bei Einschluss[2] – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Anzahl vorangegangener Linien antineoplastischer Therapien – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥ 5	28 (28,6)	27 (28,7)
Median (Minimum - Maximum)	4,0 (2,0 – 13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Erkrankungsstatus – n (%)		
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie	76 (77,6)	74 (78,7)
Rezidiv nach der letzten Therapielinie	17 (17,3)	17 (18,1)
Doppelt refraktär[3] – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (POD24)[4] – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Vorherige Therapie mit PI3K-Inhibitor – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)

* Infundierte Patienten mit messbarer Erkrankung bei Einschluss in die Studie gemäß Bewertung durch das IRC wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse einbezogen.

[1] FLIPI umfasst 5 prognostische Faktoren; FLIPI = Summe (wenn prognostischer Faktor = 'Ja'); niedrig: 0-1 Kriterien erfüllt; intermediär: 2 Kriterien erfüllt; hoch: 3 oder mehr Kriterien erfüllt.

[2] Bulky Disease wird gemäß IRC definiert als bildgebender Befund einer nodalen oder extranodalen Tumormasse mit einem Durchmesser von > 7 cm oder Befall von mindestens 3 Lymphknotenlokalisationen mit jeweils einem Durchmesser von > 3 cm.

[3] Doppelt refraktäre Patienten sind definiert als Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach jeglichem Therapieschema mit Anti-CD20-Präparaten und Alkylanzien nicht auf die Therapie ansprachen oder ein Rezidiv entwickelten.

[4] POD24: Patienten, die primär refraktär waren oder eine Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn einer Erstlinientherapie, die einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper enthielt, hatten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kymriah eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von lymphoblastischem B-Zell-Lymphom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nachdem pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit r/r B-Zell-ALL, r/r DLBCL- und r/r FL-Patienten eine Infusion mit Kymriah erhalten hatten, war üblicherweise eine initiale, rasche Expansion von Tisagenlecleucel zu beobachten, gefolgt von einer langsameren bi-exponentiellen Abnahme. Eine hohe interindividuelle Variabilität war in allen Indikationen mit den *In-vivo*-Expositionsparametern (AUC_{0-28d} und C_{max}) assoziiert.

Zelluläre Kinetik bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit B-Zell-ALL ist nachfolgend in Tabelle 8 auf Seite 14 aufgeführt. Mittels qPCR wurde bestimmt, dass die maximale Expansion (C_{max}) bei CR/CRi-Patienten (n = 114) etwa 1,5-mal größer war als bei Patienten, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben (Nicht-Responder, NR) (n = 10). Im Vergleich zu CR/CRi-Patienten wurde bei Nicht-Respondern eine verzögerte und niedrigere Expansion beobachtet.

Zelluläre Kinetik bei erwachsenen DLBCL-Patienten

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei DLBCL-Patienten ist nachfolgend in Tabelle 9 auf Seite 14 aufgeführt.

Zelluläre Kinetik bei FL-Patienten

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei FL-Patienten gemäß BOR ist nachfolgend in Tabelle 10 auf Seite 14 aufgeführt.

Das geometrische Mittel von AUC_{0-28d} von Respondern war 2,9-fach höher als das von Nicht-Respondern, während das geometrische Mittel von C_{max} bei Respondern 2,1-fach höher als bei Nicht-Respondern war.

Biodistribution

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL war Tisagenlecleucel im Blut und Knochenmark bis zu 5 Jahre bzw. 6 Monate nachweisbar. An Tag 28 befanden sich im Vergleich zum Blut 50 % Tisagenlecleucel im Knochenmark, während der Anteil im Knochenmark in den Monaten 3 und 6 bei 67 % lag (Studien B2202 und B2205J). Tisagenlecleucel geht bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (Studie B2101J) auch in die Zerebrospinalflüssigkeit über und verbleibt dort bis zu 1 Jahr.

Bei erwachsenen DLBCL-Patienten (Studie C2201) wurde Tisagenlecleucel bis zu 5 Jahre lang im peripheren Blut und bei Patienten mit vollständigem Ansprechen bis zu 9 Monate im Knochenmark nachgewiesen. An Tag 28 befanden sich sowohl bei Respondern als auch bei Nicht-Respondern etwa 70 % im Knochenmark (im Vergleich zur Menge im Blut), während es nach 3 Monaten 50 % waren.

Bei erwachsenen FL-Patienten (Studie E2202) wurde Tisagenlecleucel bis zu 18 Monate lang im peripheren Blut und bei Patienten mit vollständigem Ansprechen bis zu 3 Monate im Knochenmark nachgewiesen. Sowohl bei Respondern als auch bei Nicht-Respondern betrug nach 3 Monaten die Blut-Knochenmark-Verteilung im Knochenmark fast 54 % der Menge, die im Blut vorhanden war.

Elimination

Das Eliminationsprofil von Kymriah umfasst eine bi-exponentielle Abnahme im peripheren Blut und Knochenmark.

Linearität/Nicht-Linearität

Es gibt keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen AUC_{0-28d} oder C_{max} und der Dosis.

Tabelle 7 Studie E2202: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Therapielinien

	Eingeschlossene Patienten N = 98	EAS-Patienten* N = 94
Komplette Ansprechrate (CRR)[1] gemäß IRC		
n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
95%-KI	(58,2; 77,4)	(58,8; 78,3)
Gesamtansprechrate (ORR)[2] gemäß IRC		
n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Ansprechdauer (DOR)[3] gemäß IRC	**N = 84**	**N = 81**
Median (Monate) (95%-KI)	n.b. (20,9; n.b.)	n.b. (15,6; n.b.)
% Wahrscheinlichkeit, nach 9 Monaten ereignisfrei zu sein (95%-KI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)

KI = Konfidenzintervall, n.b. = nicht bestimmbar (*not estimable*)

* Infundierte Patienten mit messbarer Erkrankung bei Einschluss in die Studie gemäß Bewertung durch das IRC wurden in die Population für die Wirksamkeitsanalyse einbezogen.

[1] Primärer Endpunkt war CRR gemäß IRC auf der Grundlage der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014), definiert als Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR) ein komplettes Ansprechen (*complete response*, CR) erreichten. Der nicht infundierte Patient wurde als Nicht-Responder behandelt.

[2] ORR war definiert als Anteil der Patienten, die als BOR einen CR oder ein partielles Ansprechen (*partial response*, PR) erreichten. Der nicht infundierte Patient wurde als Nicht-Responder behandelt.

[3] DOR war definiert als der Zeitraum vom Erreichen des CR oder PR bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund der FL, je nachdem, was zuerst eintrat.

Tabelle 8 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL (Studien B2202 und B2205J)

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR/CRi) N = 114	Nicht-Responder (NR) N = 12
C_{max} (Kopien/µg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	32 900 (173,8), 114	21 900 (80,7), 10
T_{max}‡ (Tag)	Median [min; max], n	9,85 [5,70; 54,8], 114	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (Kopien/µg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	286 000 (194,9), 114	232 000 (104,5), 8
$T_{½}$ (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
T_{last} (Tag)	Median [min; max], n	190 [17,8; 1 860], 114	28,8 [13,9; 888], 11

Tabelle 9 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei r/r DLBCL-Patienten

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR und PR) N = 44	Nicht-Responder (SD/PD/Nicht bekannt) N = 71
C_{max} (Kopien/µg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	6 070 (256,8), 44	5 000 (391,7), 67
T_{max} (Tag)	Median [min; max], n	9,02 [5,78; 27,7], 44	8,84 [0,994; 26,7], 67
AUC_{0-28d} (Kopien/µg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
$T_{½}$ (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
T_{last} (Tag)	Median [min; max], n	930 [17,1; 1 830], 44	41,9 [0,994; 1 480], 67

Tabelle 10 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei r/r FL-Patienten

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR und PR) N = 81	Nicht-Responder (SD/PD) N = 12
C_{max} (Kopien/µg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T_{max} (Tag)	Median [min; max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (Kopien/µg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
$T_{½}$ (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (Tag)	Median [min; max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Streudiagramme, in denen die Parameter der zellulären Kinetik gegen das Alter (22 bis 76 Jahre bei DLBCL-Patienten und 29 bis 73 Jahre bei FL-Patienten) aufgetragen wurden, zeigten keinen relevanten Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik (AUC_{0-28d} und C_{max}) und dem Alter.

Geschlecht

Das Geschlecht ist nicht als ein signifikanter Einflussfaktor auf die Expansion von Tisagenlecleucel in Patienten mit B-Zell-ALL, DLBCL und FL identifiziert worden. In Studie B2202 erhielten 43 % weibliche und 57 % männliche Patienten Kymriah, in Studie C2201 38 % weibliche und 62 % männliche Patienten und in Studie E2202 34 % weibliche und 66 % männliche Patienten. Außerdem wurde in der Studie E2202 gezeigt, dass die geometrischen Mittel der Expositionsparameter (C_{max} und AUC_{0-28d}) bei weiblichen Patienten um 111 % bzw. 106 % höher waren als bei männlichen Patienten. Allerdings ist die geschlechtsbezogene Interpretation der Expansion aufgrund der sich überlappenden Bereiche und der hohen interindividuellen Variabilität schwierig.

Ethnische Herkunft

Es liegt nur eine begrenzte Evidenzbasis zum Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Expansion von Kymriah bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit ALL sowie DLBCL- und FL-Patienten vor. In der Studie B2202 waren 73,4 % der Patienten Kaukasier, 12,7 % Asiaten und 13,9 % anderer ethnischer Herkunft. In der Studie C2201 waren 85 % der Patienten Kaukasier, 9 % Asiaten, 4 % Schwarze oder Afroamerikaner und bei 3 Patienten (3 %) war die ethnische Herkunft nicht bekannt. In der Studie E2202 waren 75 % der Patienten Kaukasier, 13 % Asiaten, 1 % Schwarze oder Afroamerikaner und bei 10 % war die ethnische Herkunft nicht bekannt.

Körpergewicht

Die Streudiagramme, in denen die qPCR-Daten der Parameter der zellularen Kinetik gegen das Gewicht der Patienten aufgetragen wurde, zeigten bei den ALL-, DLBCL- und FL-Patienten über die untersuchten Gewichtsbereiche hinweg (ALL: 14,4 bis 137 kg; DLBCL: 38,3 bis 186,7 kg; FL: 44,3 bis 127,7 kg) keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik und dem Gewicht.

Vorangegangene Transplantation

Vorangegangene Transplantationen hatten keinen Einfluss auf die Expansion/Persistenz von Kymriah bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL, erwachsenen DLBCL- oder erwachsenen FL-Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinische Sicherheitsbewertung von Kymriah berücksichtigte Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines potenziell unkontrollierten Zellwachstums transduzierter T-Zellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* sowie der dosisabhängigen Toxizität, Biover-

teilung und Persistenz. In diesen Studien wurden keine dieser Risiken beobachtet.

Kanzerogenität und Mutagenität

Genotoxizitätsassays und Studien zur Kanzerogenität an Nagetieren sind nicht geeignet, um das Risiko einer Insertionsmutagenese bei genetisch veränderten Zelltherapieprodukten beurteilen zu können. Alternative geeignete Tiermodelle sind nicht verfügbar.

In-vitro-Expansionsstudien mit CAR-positiven T-Zellen (Kymriah) von gesunden Spendern und Patienten zeigten keine Hinweise auf eine Transformation und/oder Immortalisierung von T-Zellen. *In-vivo*-Studien an immunsupprimierten Mäusen ergaben keine Anzeichen eines anomalen Zellwachstums oder Anzeichen einer klonalen Zellexpansion innerhalb von 7 Monaten, was dem Zeitraum entspricht, der bei Modellen mit immunsupprimierten Mäusen den längsten aussagekräftigen Beobachtungszeitraum darstellt. Eine Genomanalyse der Insertionsstelle des lentiviralen Vektors wurde bei Kymriah-Produkten von 14 verschiedenen Spendern (12 Patienten und 2 gesunde Probanden) durchgeführt. Es wurden keine Hinweise gefunden, die auf eine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene oder ein bevorzugtes Wachstum von Zellen mit entsprechenden Insertionsstellen aufweisen.

Reproduktionstoxizität

Präklinische Sicherheitsstudien zur Reproduktion wurden mangels adäquater Tiermodelle nicht durchgeführt.

Studien an Jungtieren

Es wurden keine Studien zur Toxizität an Jungtieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose
Natriumchlorid
Humanalbumin-Lösung
Dextran 40 zur Injektion
Dimethylsulfoxid
Natriumgluconat
Natriumacetat
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid
Natrium-N-Acetyltryptophanat
Natriumcaprylat
Aluminium
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

9 Monate

Das Arzneimittel sollte nach dem Auftauen sofort angewendet werden. Nach dem Auftauen sollte das Arzneimittel bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kymriah ist bei ≤ –120 °C zu lagern und zu transportieren, z. B. in einem Gefäß zur Tieftemperaturlagerung in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Ethylenvinylacetat(EVA)-Infusionsbeutel mit einem Polyvinylchlorid(PVC)-Schlauch und einem Luer-Spike-Verbindungsstück, der mit einer Luer-Lock-Kappe verschlossen ist und entweder 10 bis 30 ml (50-ml-Beutel) oder 30 bis 50 ml (250-ml-Beutel) der Zelldispersion enthält.

Jeder Infusionsbeutel wird in eine Schutzverpackung gelegt.

Eine individuelle Behandlungsdosis besteht aus 1 oder mehreren Infusionsbeutel(n).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Kymriah muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Kymriah angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf den chargenspezifischen Dokumenten, die dem Arzneimittel beiliegen, zu bestätigen.

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Infusionsstartzeit muss im Voraus festgelegt werden, damit mit dem Auftauen so begonnen werden kann, dass Kymriah zur Verfügung steht, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Sobald Kymriah aufgetaut ist und Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erreicht hat, sollte es innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

Überprüfung und Auftauen des/der Infusionsbeutel(s)

Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

Der Infusionsbeutel sollte während des Auftauens in einen zweiten sterilen Beutel gelegt werden, um die Ports vor einer Kontamination zu schützen und um ein Auslaufen für den unwahrscheinlichen Fall eines undichten Infusionsbeutels zu verhindern. Kymriah sollte unter Verwendung eines Wasserbads oder einer trockenen Auftaumethode bei 37 °C aufgetaut werden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr zu sehen ist. Nach Beendigung des Auftauvorgangs sollte der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung entnommen und bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) bis zur Infusion aufbewahrt werden. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis erhalten wurde (die Anzahl der Beutel, die eine Dosis ergeben, ist im Chargenzertifikat [*batch certificate*] angegeben), sollte der nächste Beutel erst aufgetaut werden, nachdem der Inhalt des vorherigen Beutels infundiert wurde.

Kymriah darf nicht bearbeitet werden. Kymriah darf z. B. vor der Infusion nicht gewaschen (zentrifugiert und in einem neuen Medium suspendiert) werden.

Der/die Infusionsbeutel muss/müssen vor dem Auftauen auf Beschädigungen oder Risse untersucht werden. Wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden, sondern ist gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit biologischen Abfällen zu entsorgen.

Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das über Erfahrung mit immunsupprimierten Patienten verfügt und alle notwendigen Maßnahmen zur Behandlung einer Anaphylaxie ergreifen kann. Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) ist sicherzustellen, dass vor der Infusion pro Patient mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sind. Krankenhäuser müssen innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, ist sicherzustellen, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom vor Ort verfügbar sind.

Die Identität des Patienten muss mit den Patientenangaben auf dem Infusionsbeutel übereinstimmen. Kymriah ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden.

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch

ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute verabreicht werden. Der gesamte Inhalt des/der Infusionsbeutel(s) sollte infundiert werden. Der Schlauch sollte mit steriler Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden. Nach der Infusion des vollständigen Volumens sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) nachgespült werden, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah ≤ 20 ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Kymriah in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Kymriah in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1297/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. August 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/kymriah-rm heruntergeladen werden.

NOVARTIS

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt