

Kymriah

▼ M R EF

Novartis

Infusionsvätska, dispersion

(En färglös till ljus gul dispersion.)

Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel

Aktiv substans:

Tisagenlecleucel

ATC-kod:

L01XL04

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-22.

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

Indikationer

Kymriah är avsett för behandling av:

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Kontraindikationer för den lymfocytreducerande kemoterapi måste beaktas.

Dosering

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

I händelse av cytokinfrisättningsyndrom (CRS) måste minst en dos av tocilizumab samt akututrustning finnas tillgängligt per patient innan infusionen. Kliniken måste ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 8 timmar. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i

Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, måste lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS, istället för tocilizumab, finnas tillgängliga före infusion.

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

Dosering

Kymriah är endast avsett för autolog användning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Dos till pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL

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

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

Dos till vuxna patienter med DLBCL och FL

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

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

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi) (konditionering)

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

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

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

B-ALL

Rekommenderad lymfocytreducerande kemoterapi är:

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

Om patienten tidigare fått hemorragisk cystit grad 4 av cyklofosamid, eller inte svarat på cyklofosamid-innehållande

läkemedel som administrerats kort tid före den lymfocytreducerande kemoterapin, ska i stället följande användas:

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

DLBCL och FL

Rekommenderad lymfocytreducerande kemoterapi är:

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

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

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

Premedicinering

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

Klinisk bedömning före infusion

Behandling med Kymriah ska skjutas upp för vissa riskgrupper (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Övervakning efter infusion

- Patienterna ska kontrolleras dagligen under de första 10 dagarna efter infusionen för tecken och symtom på cytokinfrisättningssyndrom, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare ska överväga att vårda patienten på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusionen eller från första tecken/symtom på cytokinfrisättningssyndrom och/eller neurologiska biverkningar.
- Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten följas upp enligt läkarens bedömning.
- Patienterna ska instrueras att befinna sig i närheten (inom en restid på 2 timmar) av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusionen.

Särskilda populationer

Äldre

B-ALL

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

DLBCL och FL

Ingen dosjustering behövs för patienter över 65 år.

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

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

Pediatriisk population

B-ALL

Det finns begränsad erfarenhet av Kymriah hos pediatriiska patienter under 3 år. Tillgänglig information i denna åldersgrupp finns i avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik.

DLBCL

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

FL

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

Administreringssätt

Kymriah är endast avsett för intravenös användning.

Förberedelser inför infusionen

Kymriah är endast avsett för autolog användning. Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på

Kymriah-infusionspåsarna och medföljande dokumentation. Även för det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste patientspecifik information på den tillverkningssatsspecifika dokumentationen säkerställas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Upptiningen och infusionen av Kymriah ska samordnas (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Administrering

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

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

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

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Autolog användning

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

Skäl till att skjuta upp behandlingen

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

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

Överföring av ett smittämne

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

Donation av blod, organ, vävnad och celler

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

Aktiv leukemi eller aktivt lymfom i centrala nervsystemet (CNS)

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

Cytokinfrisättningssyndrom

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

Symtom på cytokinfrisättningssyndrom kan vara hög feber, frossbrytningar, myalgi, artralgi, illamående, kräkningar, diarré, svettningar, hudutslag, anorexi, trötthet, huvudvärk, hypotoni, dyspné, takypné, hypoxi och takykardi. Organsvikt såsom hjärtsvikt, njursvikt och leverskada i samband med förhöjt

aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller förhöjt bilirubin kan också förekomma. I vissa fall kan disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), med låga fibrinogennivåer, kapillärläckagesyndrom (CLS) och makrofagaktiveringssyndrom (MAS) och hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) förekomma i samband med cytokinfrisättningssyndrom. Patienterna ska observeras noga avseende tecken och symtom på dessa biverkningar, även feber.

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

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

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

Behandling av cytokinfrisättningssyndrom i samband med Kymriah

Cytokinfrisättningssyndrom ska behandlas enbart baserat på patientens kliniska symtombild och i enlighet med den algoritm för

behandling av cytokinfrisättningssyndrom som beskrivs i tabell 1. Anti-IL-6-baserad behandling som tocilizumab har administrerats för behandling av måttligt eller kraftigt cytokinfrisättningssyndrom i samband med Kymriah. En dos av tocilizumab per patient måste finnas på kliniken, tillgängligt för administrering, innan Kymriah infunderas. Kliniken ska ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 8 timmar. I det undantagsfall där tocilizumab inte finns tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar, måste kliniken ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS istället för tocilizumab.

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

Tabell 1 Behandlingsalgoritm vid cytokinfrisättningssyndrom

Cytokinfri sättnings syndrom, svårighetsgrad	Symtomatisk behandling	Tocilizumab	Kortikosteroider
Milda symtom som endast kräver symptomatisk behandling, t.ex. - låggradig feber - trötthet - anorexi	Uteslut andra orsaker (t.ex. infektion) och behandla specifika symtom med till exempel antipyretika, antiemetika, analgetika, etc. Vid neutropeni administrera antibiotika enligt lokala riktlinjer.	Ej tillämbart	Ej tillämbart
Symptom som kräver måttlig intervention: - hög feber - hypoxi - lätt hypotoni	Antipyretika, syrgas, intravenösa vätskor och/eller lågdos vasopressorer efter behov Behandla andra organtoxiciteter enligt lokala riktlinjer	Om ingen förbättring ses efter symptomatisk behandling ge tocilizumab intravenöst under 1 timme: - 8 mg/kg (max. 800 mg) vid kroppsvikt ≥ 30 kg - 12 mg/kg vid kroppsvikt < 30 kg Om ingen förbättring ses, upprepa var 8:e timme (max 4 doser totalt)*	Om ingen förbättring ses inom 12-18 timmar med tocilizumab, administrera en daglig dos om 2 mg/kg metylprednisolon (eller motsvarande) intravenöst tills dess vasopressorer och syrgas inte längre behövs, trappa sedan ner*
Symtom som kräver aggressiv intervention: - hypoxi som kräver tillskott av syrgas med högt flöde eller - hypotoni som kräver högdos eller flera vasopressorer	Syrgas med högt flöde Intravenösa vätskor och högdos vassopressor/vasopressorer Behandla andra organtoxiciteter enligt lokala riktlinjer		
Livshotande symtom: - hemodynamisk instabilitet trots intravenösa vätskor och vasopressorer - förvärrade andningsproblem - snabb klinisk försämring	Mekanisk ventilation Intravenösa vätskor och högdos vasopressor/vasopressorer Behandla andra organtoxiciteter enligt lokala riktlinjer		
* Om ingen förbättring ses efter tocilizumab och steroider, överväg andra anti-cytokin och anti-T-cellsbehandlingar enligt institutionell policy och publicerade riktlinjer.			

Alternativa strategier för behandling av cytokinfri sättnings syndrom kan implementeras baserat på lämpliga institutionella eller akademiska riktlinjer.

Neurologiska biverkningar

Neurologiska biverkningar, i synnerhet encefalopati, förvirringstillstånd eller delirium förekommer frekvent med Kymriah och kan vara allvarliga eller livshotande (se avsnitt Biverkningar). Andra manifestationer omfattade nedsatt medvetandegrad, krampanfall, afasi och talstörningar. De flesta neurologiska biverkningarna inträffade inom 8 veckor efter Kymriah-infusionen och var övergående. Mediantiden till uppkomst av de första

neurologiska biverkningarna vid någon tidpunkt efter Kymriah infusion var 9 dagar för B- ALL, 6 dagar för DLBCL och 9 dagar för FL. Mediantiden till dess symtomen gick tillbaka var 7 dagar för B- ALL, 13 dagar för DLBCL och 2 dagar för FL. Neurologiska biverkningar kan debutera samtidigt med cytokinfrisättningssyndrom, när cytokinfrisättningssyndrom avtagit, eller i frånvaro av cytokinfrisättningssyndrom.

Patienterna ska övervakas avseende neurologiska biverkningar. Vid neurologiska biverkningar ska patienterna utredas och hanteras beroende på den underliggande patofysiologin och i enlighet med lokal standardbehandling.

Infektioner och febril neutropeni

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

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

opportunistiska infektioner i centrala nervsystemet ska beaktas hos patienter med neurologiska biverkningar och lämpliga diagnostiska undersökningar bör utföras.

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

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

Långvarig cytopeni

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

Sekundära maligniteter

Patienter som behandlats med Kymriah kan utveckla sekundära maligniteter eller återfall i cancer. De ska kontrolleras livet ut för sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet inträffar ska företaget kontaktas för instruktioner om patientprover att samla in för testning.

Hypogammaglobulinemi

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

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS, som kan vara allvarligt, har observerats. För att minimera risken för TLS ska patienter med förhöjd halt urinsyra eller hög tumörbörda ges allopurinol, eller alternativt profylax, före Kymriah-infusionen. Tecken och symtom på TLS ska övervakas och hanteras i enlighet med gällande standardriktlinjer.

Samtidig sjukdom

Patienter med aktiv CNS sjukdom eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion i anamnesen exkluderades från studierna. Dessa

patienter kommer sannolikt vara mer känsliga för följderna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet.

Tidigare stamcellstransplantation

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

Serologisk testning

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

Screening för HBV, HCV och hiv måste utföras i enlighet med kliniska riktlinjer innan celler samlas in för tillverkning. Hepatit B-virus (HBV) reaktivering kan inträffa hos patienter som behandlas med läkemedel riktade mot B-celler och kan resultera i massiv levernekros, leversvikt och död.

Tidigare behandling med anti-CD19 terapi

Det finns begränsad erfarenhet av Kymriah hos patienter som tidigare exponerats för behandling riktad mot CD19. Trots att aktivitet av tisagenlecleucel har observerats är data för närvarande för begränsad för att kunna göra en adekvat bedömning av

nytta-riskprofilen hos dessa patienter. Kymriah rekommenderas inte om patienten har återfallit i CD19-negativ leukemi efter tidigare behandling riktad mot CD19.

Interferens med virologiska tester

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Långtidsuppföljning

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

Natrium- och kaliuminnehåll

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

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

Interaktioner

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

Levande vacciner

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

Graviditet

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

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

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

Trafik

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

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

B-ALL

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

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

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

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

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

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

DLBCL

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

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

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

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

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

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

FL

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

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

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

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

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

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

Tabell över biverkningar

De biverkningar som beskrivs i detta avsnitt har observerats hos 79, 115 och 97 patienter i de pågående pivotala kliniska multicenterstudierna (CCTL019B2202, CCTL019C2201 och CCTL019E2202) samt hos 64 och 69 patienter i de understödjande studierna (CCTL019B2205J och CCTL019B2001X). Biverkningar från dessa kliniska studier (tabell 2) redovisas per organklass i enlighet med MedDRA-systemet. Inom varje organklass rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först, enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar observerade i kliniska studier

Infektioner och infestationer¹⁾	
Mycket vanliga:	Infektioner – ej specificerad patogen, virusinfektioner, bakteriella infektioner
Vanliga:	Svampinfektioner
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni
Vanliga:	Leukopeni, pancytopeni, koagulopati, lymfopeni
Mindre vanliga:	B-cells aplasi
Immunsystemet	
Mycket vanliga:	Cytokinfrisättningssyndrom, hypogammaglobulinemi ²⁾
Vanliga:	Infusionsrelaterad reaktion, transplantat-mot-värdsjukdom ³⁾ , hemofagocyterande lymfohistiocytos
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Nedsatt aptit, hypokalemi, hypofosfatemi
Vanliga:	Hypomagnesemi, hypoalbuminemi ⁴⁾ , hyperglykemi, hyponatremi, hyperurikemi ⁵⁾ , hyperkalcemi, tumörlyssyndrom, h

	yperkalemi, hyperfosfatemi ⁶⁾ , hypernatremi, hyperferritinemi ⁷⁾ , hypokalcemi
Mindre vanliga	Hypermagnesemi
Psykiska störningar	
Vanliga:	Ångest, delirium ⁸⁾ , sömnrubbning ⁹⁾
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk ¹⁰⁾ , encefalopati ¹¹⁾
Vanliga:	Yrsel ¹²⁾ , periferneuropati ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , motoriskdysfunktion ¹⁵⁾ , anfall ¹⁶⁾ , talstörningar ¹⁷⁾ , neuralgi ¹⁸⁾
Mindre vanliga:	Ischemisk cerebral infarkt, ataxi ¹⁹⁾ , immuncellsassocierad neurotoxicitet (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)**
Ögon	
Vanliga:	Synnedstättning ²⁰⁾
Hjärtat	
Mycket vanliga:	Takykardi ²¹⁾
Vanliga:	Hjärtsvikt ²²⁾ , hjärtstopp, förmaksflimmer
Mindre vanliga:	Ventrikulära extraslag
Blodkärl	
Mycket vanliga:	

	Blödning ²³⁾ , hypotoni ²⁴⁾ , hypertoni
Vanliga:	Trombos ²⁵⁾ , kapillärläckagesyndrom
Mindre vanliga:	Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Hosta ²⁶⁾ , dyspne ²⁷⁾ , hypoxi
Vanliga:	Orofaryngeal smärta ²⁸⁾ , lungödem ²⁹⁾ , nästäppa, vätska i lungsäcken, takypné
Mindre vanliga:	Andnödssyndrom, lunginfiltration
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärta ³⁰⁾
Vanliga:	Stomatit, utspänd buk, muntorrhet, ascites
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Hudutslag ³¹⁾
Vanliga:	Pruritus, erytem, hyperhidros, nattliga svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, muskuloskeletal smärta ³²⁾
Vanliga:	Myalgi
Njuror och urinvägar	
Mycket vanliga:	

	Akut njurskada ³³⁾
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Pyrexia, trötthet ³⁴⁾ , ödem ³⁵⁾ , smärta ³⁶⁾
Vanliga:	Influensaliknande sjukdom, asteni, multiorgansvikt, frossa
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Minskat antal lymfocyter*, minskat antal vita blodkroppar*, minskat hemoglobinvärde*, minskat antal neutrofiler*, minskat antal trombocyter*, förhöjda leverenzym ³⁷⁾
Vanliga:	Förhöjt blodbilirubin, viktnedgång, minskad mängd fibrinogen i blodet, förhöjt INR (international normalised ratio), förhöjd fibrin D dimer, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd protrombintid
1) Infektioner och infestationer är klassificerade enligt den näst högsta nivån i MedDRA (high-level group terms). 2) Hypogammaglobulinemi omfattar sänkt nivå av immunglobulin A i blodet, sänkt immunglobulin G i blodet, sänkt immunglobulin M i blodet, hypogammaglobulinemi, immunbrist, variabel immunbrist samt sänkt nivå av immunglobuliner. 3) Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) omfattar GvHD, GvHD i mag-tarmkanalen, GvHD i hud	

- 4) Hypoalbuminemi omfattar sänkt nivå av albumin i blodet, hypoalbuminemi
- 5) Hyperurikemi omfattar ökad urinsyra i blodet, hyperurikemi
- 6) Hyperfosfatemi omfattar ökning av fosfor i blodet, hyperfosfatemi
- 7) Hyperferritinemi omfattar hyperferritinemi, förhöjt serumferritin
- 8) Delirium omfattar agitation, delirium, hallucinationer, visuella hallucinationer, irritabilitet och rastlöshet.
- 9) Sömnrubbning omfattar insomnia, mardrömmar och sömnrubbning.
- 10) Huvudvärk omfattar huvudvärk och migrän.
- 11) Encefalopati omfattar automatism, kognitiva störningar, förvirringstillstånd, sänkt medvetandegrad, uppmärksamhetsstörning, encefalopati, letargi, försämrat minne, förändrad mental status, metabol encefalopati, somnolens och onormala tankar. Encefalopati är ett dominerande kännetecken för immuncellsassocierad neurotoxicitet (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) tillsammans med andra symtom.
- 12) Yrsel omfattar yrsel, presynkope och synkope.
- 13) Perifer neuropati omfattar dysestesi, hyperestesi, hypoestesi, perifer neuropati, parestesi och perifer sensorisk neuropati.
- 14) Tremor omfattar dyskinesi och tremor.
- 15) Motorisk dysfunktion omfattar muskelkramper, muskelsammandragningar, myoklonus och myopati.
- 16) Krampanfall omfattar generaliserade tonisk-kloniska anfall, krampanfall och status epilepticus.

- 17) Talstörningar omfattar afasi, dysartri och talstörningar.
- 18) Neuralgi omfattar neuralgi och ischias.
- 19) Ataxi omfattar ataxi och dysmetri.
- 20) Synnedsättning omfattar dimsyn och synnedsättning.
- 21) Takykardi omfattar sinus takykardi, supraventrikulär takykardi, takykardi.
- 22) Hjärtsvikt omfattar hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion och högerkammardysfunktion.
- 23) Blödning omfattar anal blödning, blod blåsor, förekomst av blod i urinen, blödning vid kateteringången, hjärnblödning, subkonjunktival blödning, kontusioner, hemorragisk cystit, disseminerad intravasal koagulation, blödande magsår i tolvfingertarmen, ekkymos, näsblödning, ögonkontusion, blödning i mag-tarmkanal, blödande tandkött, hemartros, blodkräkningar, gastrointestinal blödning, hematom, blod i urinen, blodupphostning, riklig mensblödning, hematom vid injektionsstället, mellanblödning, blödning i tjocktarmen, blödning i läppen, blodfärgad avföring, munblödning, slemhinneblödning, blodblåsa i munnen, periorbitalt hematom, peritonealt hematom, petekier, faryngeal blödning, blödning efter procedur, lungblödning, hudblödning, rektal blödning, näthinneblödning, blödning på stomiplatsen, subkutant hematom, subduralt hematom, subdural blödning, blödande tandhåla, blödning i trakea, traumatiskt hematom, tumörblödning, övre gastrointestinal blödning och vaginal blödning.
- 24) Hypotoni omfattar hypotoni och blodtrycksfall.
- 25) Trombos omfattar djup ventrombos, emboli, lungembolis, trombos, vena cava trombos och ventrombos.
- 26) Hosta omfattar hosta, produktiv hosta och symptom från övre luftvägarna.

- 27) Dyspné omfattar akut andningssvikt, dyspné, ansträngningsdyspné, andnöd och andningssvikt.
- 28) Orofaryngeal smärta omfattar smärta i munnen och svalget.
- 29) Lungödem omfattar akut lungödem och lungödem.
- 30) Buksmärta omfattar obehagskänsla i buken, buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken och gastrointestinal smärta.
- 31) Hudutslag omfattar dermatit, acneiform dermatit, kontaktdermatit, hudutslag, makulopapulärt utslag, papulärt utslag och kliande utslag (pruritus).
- 32) Muskuloskeletal smärta omfattar ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta.
- 33) Akut njurskada omfattar akut njurskada, anuri, azotemi, onormalt blodkreatinin, förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt urea i blodet, njursvikt, renal tubulär dysfunktion och renal tubulär nekros.
- 34) Trötthet omfattar trötthet och sjukdomskänsla (malaise).
- 35) Ödem omfattar svullnad i ansiktet, vätskeretention, generellt ödem, hypervolemi, lokalt ödem, perifert ödem, periorbitalt ödem och perifera ödem.
- 36) Smärta omfattar smärta och smärta i extremitet.
- 37) Förhöjda leverenzym omfattar förhöjt alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, alkaliskt fosfat i blodet, leverenzym och förhöjda transaminaser.
- * Frekvensen är baserad på laborativvärden. Endast det sämsta värde som observerats efter baseline för patienten räknas.
- ** Förkortas till ICANS. Symtom eller tecken kan vara progressive och kan inkludera afasi, förändrad medvetandegrad,

försämring av kognitiva förmågor, motorisk svaghet, anfall och cerebralt ödem.

Beskrivning av valda biverkningar

Cytokinfrysättningssyndrom

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

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

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

Cytokinfrysättningssyndrom graderades enligt Penn-kriterier i de pediatrika och unga vuxna B-ALL och DLBCL studierna enligt följande: Grad 1: milda reaktioner, reaktioner som kräver understödande vård; Grad 2: måttliga reaktioner, reaktioner som kräver intravenösa behandlingar; Grad 3: allvarliga reaktioner, reaktioner som kräver lågdos vasopressorer eller kompletterande syre; Grad 4: livshotande reaktioner, reaktioner som kräver högdos vasopressorer eller intubation; Grad 5: dödsfall.

Cytokinfrysättningssyndrom graderades enligt Lee-kriterier i FL studien enligt följande: Grad 1: milda generella symtom som kräver symtomatisk behandling; Grad 2: symtom som kräver måttlig intervention som tillskott av syrgas med lågt flöde eller lågdos vasopressor, Grad 3: symtom som kräver aggressiv intervention

såsom tillskott av syrgas med högt flöde och högdos vasopressor, Grad 4: livshotande symtom som kräver intubering, Grad 5: dödsfall

Information om den kliniska behandlingen av cytokinfrisättningssyndrom finns i avsnitt Varningar och försiktighet och tabell 1.

Infektioner och febril neutropeni

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

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

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

Allvarlig febril neutropeni (grad 3 eller 4) observerades hos 26 % av pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL, hos 17 % av patienterna med DLBCL och hos 12 % av patienterna med FL. Se

avsnitt Varningar och försiktighet för information om hantering av febril neutropeni före och efter Kymriah-infusion.

Långvariga cytopenier

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

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

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

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

Neurologiska biverkningar

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

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

Hypogammaglobulinemi

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

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

Immunogenicitet

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

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

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

Pediatrik population

Säkerheten av tisagenlecleucel hos pediatrika patienter från 3 års ålder med r/r B-ALL utvärderades hos 212 patienter i den pivotala studien B2202 och de stödjande studierna B2205J och B2201X där majoriteten av patienterna (81 %) var under 18 år (65/79 i B2202, 54/64 i B2205J och 52/69 i B2001X). Frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos pediatrika patienter återspeglas i "Sammanfattning av säkerhetsprofilen" och i tabell 2 ovan.

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

Erfarenhet efter godkännande för försäljning

Följande biverkningar har härletts från erfarenhet efter godkännande för försäljning av Kymriah via spontana rapporter, fall beskrivna i litteraturen, program för utökad tillgång (expanded access program) och kliniska studier utöver de globala registreringsstudierna. Eftersom dessa biverkningar rapporteras frivilligt från en population av okänd storlek är det inte alltid möjligt att beräkna frekvens eller fastställa ett orsakssamband till tisagenlekleucel på ett tillförlitligt sätt.

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion/infusionsrelaterad reaktion, neurotoxicitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoser har inte rapporterats.

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

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

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

Viktig information om utgångsvärden för patienter som skrevs in i studien och patienter som fick infusion redovisas i tabell 3. Majoriteten av patienterna (69/79, 87 %) fick överbryggande behandling i väntan på Kymriah. Totalt 76 av 79 patienter (96 %) som fick Kymriah-infusionen fick även lymfocytreducerande kemoterapi efter rekrytering och före infusion av en engångsdos Kymriah (se avsnitt Dosering för konditionering före behandling (lymfocytreducerande kemoterapi)).

Tabell 3 Studie B2202: Utgångsvärden för den patientpopulation som inkluderades i studien och den population som infunderades

	Inkluderade N=97 n (%)	Infunderade N=79 n (%)
Ålder (år)		

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

Effekten fastställdes grundat på det primära effektmåttet total remissionsfrekvens (overall remission rate, ORR) vilket inkluderar komplett remission (CR) eller komplett remission med inkomplett

återhämtning av blodvärden (CRi) som bästa svar inom 3 månader efter infusionen bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC), samt sekundära effektmått omfattande remissionens varaktighet (duration of remission, DOR) och andelen patienter som uppnådde CR eller CRi med minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD) <0,01 % analyserat med flödescytometri (MRD-negativa). Effektnesultat från denna studie redovisas i tabell 4. ORR var konsekvent i samtliga undergrupper. Åtta patienter (10,1 %) som uppnådde CR/CRi efter Kymriah-infusionen gick vidare till hematopoetisk stamcellstransplantation medan de var i remission. Av dessa gick 6 av patienter (7,6 %) vidare till transplantation inom de första 6 månaderna efter infusionen medan de var i remission. Kymriah administrerades vid en för Kymriah kvalificerad klinik i slutet och öppenvård.

Tabell 4 Studie B2202: Effektnesultat hos pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande/refraktär akut lymfatisk B-cellsleukemi

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

Den understöjande studien B2205J (ENSIGN) var en multicenter, enarmad fas II studie på pediatrika och unga vuxna patienter med r/r B-ALL. Studien hade liknande studiedesign och inkluderade patientpopulationer jämförbara med den pivotala studien B2202. Den huvudsakliga skillnaden mellan de två studierna var definitionen av det primära effektmåttet ORR, som mättes inom 6 månader efter infusion av Kymriah i studie B2205J jämfört med 3 månader i den pivotala studien. Av 75 inkluderade patienter fick 64 infusion av Kymriah, för 5 patienter (6,7 %) kunde Kymriah inte tillverkas och 6 patienter (8,0 %) avled i väntan på tillverkning av

Kymriah i den kliniska studien. Medianlängden för uppföljning i studien, definierad som tiden från infusion av Kymriah till datumet för slutförande eller avbrytande av uppföljningen före sista datum för datainsamling i de finala analyserna var 12,2 månader (intervall: 0,4-49,3). Mediantiden från infusion av Kymriah till sista datum för datainsamling var 31,7 månader (intervall: 17,6-56,0).

Hos de patienter som infunderades var åldern i median 12,5 år (intervall: 3 till 25), 34 (53,1 %) var av kvinnligt kön och 30 (46,9 %) av manligt, 10,9 % hade primär refraktär sjukdom, 89,1 % hade recidiverande sjukdom och 43,8 % av patienterna hade genomgått minst en hematopoetisk stamcellstransplantation.

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

Effekten fastställdes grundat på det primära effektmåttet ORR samt sekundära effektmått som inkluderade DOR och OS. Det primära effektmåttet ORR inkluderade bästa svar som CR och CRi bibehållet i minst 28 dagar inom 6 månader efter infusion bedömt av en IRC. Sekundära effektmått inkluderade DOR, andelen patienter som uppnådde CR eller CRi med MRD-negativ sjukdomsstatus, och OS. Hos patienter som infunderades påvisades ORR hos 45 patienter (70,3 %; 59,4 % CR och 10,9 % CRi). CR/CRi

med MRD-negativ benmärg rapporterades hos 43 patienter (67,2 %). Median DOR uppnåddes ej och sannolikhet för fortsatt remission vid 12 månader var 70,5 %. Sannolikheten för överlevnad vid 24 månader var 54,7 % och OS i median beräknades till 29,9 månader (95 % KI: 15,1; 42,4). OS resultaten bekräftades i uppdaterade OS analyser (dvs. median OS 29,9 månader [95 %KI: 15,2; NE (not estimable, kan ej beräknas)] med 57,6 % sannolikhet för överlevnad vid 24 månader; vid en uppföljning av OS i median på 25,9 månader) som inkluderade patienter som övergått till en separat studie för långtidsuppföljning. Sju patienter (10,9 %) som uppnådde CR/CRi efter infusion av Kymriah gick vidare till hematopoetisk stamcellstransplantation medan de var i remission under studien. Av dessa gick 5 av patienterna (7,8 %) vidare till transplantation inom de första 6 månaderna efter infusionen. Effekteresultat som rapporterades för de rekryterade patienterna (n=75) visar en ORR på 60,0 % (50,7 % CR och 9,3 % CRi; 57,3 % med MRD-negativ benmärg). Den rapporterade totala överlevnaden i populationen som inkluderades i studien överensstämmer med den infunderade populationen.

Särskilda populationer

Inga skillnader i effekt eller säkerhet observerades mellan olika åldersundergrupper.

Patienter med aktiv CNS-leukemi

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

uppnådde ett CR eller CRi och lever fortfarande 1,5-2 år efter infusionen.

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

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

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

Viktig information om utgångsvärden för patienter som skrevs in i studien och patienter som fick infusion redovisas i tabell 5. Före eller under inskrivning i studien genomgick alla patienter leukaferes varvid startmaterial samlades in och frysförvarades. Majoriteten av patienterna (103/115, 90 %) fick överbryggande behandling i väntan på Kymriah för sjukdomsstabilisering. Valet av överbryggande behandling och behandlingsdurationen var upp till den enskilde läkaren. 107/115 patienter (93 %) fick lymfocytreducerande kemoterapi innan infusion av Kymriah. Kymriah gavs som en intravenös engångsinfusion ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-positiva viabla T-celler) på en klinik kvalificerad för att ge Kymriah i slutet eller öppenvård.

Tabell 5 Studie C2201: Utgångsvärden för den patientpopulation som inkluderades i studien och den population som infunderades

	Inkluderade N=167 n (%)	Infunderade N=115 n (%)
Ålder (år)		
Medelvärde (standardavvikelse)	56 (12,9)	54 (13,1)
Median (minimum - maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Ålderskategori (år) - n (%)		
<65 år	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 år	47 (28,1)	26 (22,6)
Kön - n (%)		
Manligt	105 (62,9)	71 (61,7)

Kvinnligt	62 (37,1)	44 (38,3)
Tidigare hematopoetisk stamcellstransplantation (SCT) - n (%)		
Nej	93 (55,7)	59 (51,3)
Ja	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadium III/IV sjukdom vid studiestart - n (%)		
Nej	36 (21,6)	27 (23,5)
Ja	131 (78,4)	88 (76,5)
Antal tidigare linjer av antineoplastisk behandling - n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Sjukdomsstatus - n (%)		
Refraktär till sista linjens behandling	98 (58,7)	63 (54,8)
Återfall efter sista linjens behandling	69 (41,3)	52 (45,2)

Effekten av Kymriah utvärderades baserat på det primära effektmåttet bästa totala svarsfrekvens (overall response rate, ORR), vilket inkluderar komplett respons (CR) och partiell respons

(PR) bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC), samt sekundära effektmått som innefattade responsens varaktighet (tabell 6).

Tabell 6 Studie C2201: Effekresultat för vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling

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

Bland de 41 patienter som uppnådde CR hade 16 patienter initialt en övergripande respons som var partiell (PR) vilken övergick till komplett respons (CR) över tid, de flesta patienterna (13/16)

uppnådde övergång från PR till CR inom 6 månader efter tisagenlecleucel infusion. ORR var konsekvent i samtliga undergrupper.

Follikulärt lymfom (FL)

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

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

97 patienter av de 98 som inkluderades i studien och genomgick leukaferes, fick infusion med Kymriah. En patient uppnådde komplett respons innan infusion, vilken tillskrevs den tidigare sista linjens behandling. Patienten avbröt studien innan infusion efter läkares beslut. Alla patienter genomgick leukaferes före eller under inklusion i studien och produkterna från dessa samlades in för frysförvaring. Kymriah gavs till alla inkluderade patienter. Mediantiden för uppföljning i studien, definierad som tiden från

infusion av Kymriah till datumet för slutförande eller avbrytande av uppföljningen före sista datum för datainsamling var 18,6 månader (intervall: 1,8-29,9). Mediantiden från infusion av Kymriah till sista datum för datainsamling var 20,8 månader (intervall: 14,4-29,9). Studien pågår fortfarande.

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

Viktig information om utgångsvärden för patienter som inkluderades i studien och för populationen för effektanalysen redovisas i tabell 7. Cirka hälften av patienterna (44/94; 47 %) fick överbryggande behandling för sjukdomsstabilisering mellan leukaferes och administrering av Kymriah. Alla patienter fick lymfocytreducerande kemoterapi. Alla patienter som infunderades fick Kymriah som en intravenös engångsinfusion på en kvalificerad klinik i slutet eller öppen (18 %) vård.

Tabell 7 Studie E2202: Utgångsvärden för den patientpopulation som inkluderades i studien och effektanalys populationen (EAS)

	Inkluderade N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Ålder (år)		
Medelvärde (standardavvikelse)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)

Median (minimum – maximum)		
Ålderskategori (år) – n (%)		
<65 år	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 år	24 (24,5)	24 (25,5)
Kön – n (%)		
Manligt	65 (66,3)	64 (68,1)
Kvinnligt	33 (33,7)	30 (31,9)
Stadie III/IV sjukdom vid studiestart – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Högt FLIPI score¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Bulkig sjukdom vid baseline² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Antal tidigare linjer av antineoplastisk behandling – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Median (minimum – maximum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Sjukdomsstatus – n (%)		

Refraktär till sista linjens behandling	76 (77,6)	74 (78,7)
Återfall efter sista linjens behandling	17 (17,3)	17 (18,1)
Dubbelrefraktär³ - n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Sjukdomsprogress inom 24 månader (POD24)⁴ - n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Tidigare hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) - n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Tidigare PI3K hämmare - n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)

* Infunderade patienter med mätbar sjukdom vid baseline enligt en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC) och är inkluderade i populationen för effektanalysen.

¹ FLIPI inkluderar 5 prognostiska faktorer; FLIPI = summa (där prognostisk faktor = 'Ja'); Låg: 0-1 uppfyllda kriterier; intermediär: 2 uppfyllda kriterier; hög: 3 eller fler uppfyllda kriterier.

² Bulkig sjukdom definieras enligt IRC som bilddiagnostik som visar nodal eller extranodal tumörmassa som är >7 cm i diameter eller engagemang av minst 3 nodala områden, vardera med en diameter >3 cm.

³ Dubbelrefraktär definieras som patienter som inte svarat eller med recidiv inom 6 månader efter behandling med anti-CD20 och alkylerande läkemedel.

⁴ POD24: patienter med primär refraktär sjukdom eller med sjukdomsprogress inom 24 månader från starten av en första linjes behandling innehållande en anti-CD20 monoklonal antikropp.

Effekten utvärderades genom det primära effektmåttet komplett responsfrekvens (complete response rate, CRR), registrerat från infusion till sjukdomsprogress eller start av ny behandling. CRR bestämdes av IRC baserat på Lugano klassificerings kriterier (Cheson 2014). Sekundära effektmått innefattade total svarsfrekvens (overall response rate, ORR), responsens varaktighet (duration of response DOR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (overall survival, OS). Tiden från inskrivning i studien till infusion var i median 46 dagar (intervall: 23 till 127). Den första sjukdomsbedömningen var planerad att utföras 3 månader efter infusion.

Tabell 8 Studie E2202: Effektnesultat hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller fler behandlingslinjer

	Inkluderade patienter N=98	EAS patienter* N=94
Komplett responsfrekvens (CRR)¹, enligt IRC n (%) 95 % KI	67 (68,4) (58,2; 77,4)	65 (69,1) (58,8 ; 78,3)
Total responsfrekvens (ORR)², enligt IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
	N=84	N=81

Reponsens varaktighet (DOR)³, enligt IRC		
Median (månader) (95 % KI)	NE (20,9; NE)	NE (15;6; NE)
% sannolikhet för inget recidiv vid 9 månader (95 % KI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)

KI=Konfidensintervall, NE=Kan ej beräknas

* Infunderade patienter med mätbar sjukdom vid baseline enligt en oberoende granskningskommitté (IRC) och är inkluderade i effektanalysen.

¹ Det primära effektmåttet var CRR per IRC baserat på Lugano svarsriterier (Cheson 2014), definierat som andelen patienter med bästa svar (best overall response, BOR) som komplett respons (CR). Patienter som inte infunderades behandlades som att de inte svarat på behandling (non-responders).

² ORR definierades som andelen patienter med BOR som CR eller partiell respons (PR). Patienter som inte infunderades behandlades som att de inte svarat på behandling (non-responders).

³ DOR definierades som tiden från uppnådd CR eller PR till recidiv eller död på grund av FL, vilket som inträffade först.

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

Sannolikheten för varaktig respons (DOR) ≥ 9 månader var 76 % (95 % KI: 64,9; 84,3), medan sannolikheten för en patient som uppnådde CR att förbli i respons ≥ 9 månader var 87 % (95 % KI: 75,6; 93,3).

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

Särskilda populationer

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

Pediatrik population

Studie B2401

En observationsstudie (B2401) genomfördes för att samla in långsiktiga säkerhets- och effektdata hos patienter som infunderats med tisagenlekleucel från registren Center of International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) och European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Studien omfattade 617 (CIBMTR: 570, EBMT: 47) pediatrika och unga vuxna patienter med r/r B-ALL vid tiden för data cut-off. Tillverkning av Kymriah för patienter under 3 års ålder och med låg vikt var genomförbar, 43 patienter (CIBMTR: 40, EBMT: 3) var under 3 år vid tidpunkten

för infusion. Mediantiden från infusion av Kymriah till datumet för data cut-off för pediatrika och unga vuxna patienter med r/r B-ALL var 11,8 månader för CIBMTR och 9,0 månader för EBMT.

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

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

Study C2202

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

EAS inkluderade patienter med Burkitts lymfom (n=15), diffust storcelligt B-cellslymfom (n=8), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (n=3), oklassificerbart B-cellslymfom (gray zone lymfom n=1) och höggradigt lymfom med MYC och BCL2 rearrangemang (n=1). Bland dessa patienter var medianåldern 14,0 år (intervall: 3 till 22), 9 (32,1 %) var av kvinnligt kön och 19 (67,9 %) av manligt. Antalet tidigare behandlingslinjer i median var

1 (intervall: 1-3), 17,9 % av patienterna hade genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation. Alla patienter utom en (96,4 %) fick överbryggande behandling med kemoterapi i väntan på tisagenlekleucel. Patienterna fick den godkända dosen av tisagenlekleucel för den pediatrika ALL indikationen.

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

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

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

Farmakokinetik

Efter infusion av Kymriah till pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande/refraktär B-ALL, recidiverande/refraktär DLBCL och recidiverande/refraktärt FL, uppvisade vanligtvis tisagenlekleucel en initial snabb expansion följt av ett långsammare bi-exponentiellt avklingande. Hög variabilitet mellan

individer var associerat med *in vivo* exponeringsmått (AUC_{0-28d} och C_{max}) över alla indikationer.

Cellkinetik för pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL

En sammanfattning av cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos pediatrika och unga vuxna patienter med B-ALL finns i tabell 9 nedan. Den maximala expansionen (C_{max}) var omkring 1,6 gånger högre hos CR/CRI-patienter (n=103) än hos patienter som inte svarade på behandlingen (NR) (n=10) uppmätt med qPCR. Fördröjd och lägre expansion sågs hos NR patienter jämfört med patienter med CR/CRI.

Tabell 9 Cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos pediatrika och unga vuxna patienter med recidiverande eller refraktär B-ALL (studie B2202 och B2205J)

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

	Geometriskt medelvärde (CV%), n		
T _{sista} (dag)	Median [min; max], n	190 [17,8; 1 860], 114	28,8 [13,9; 888], 11

Cellkinetik för vuxna patienter med DLBCL

En sammanfattning av cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos DLBCL-patienter finns i tabell 10 nedan.

Tabell 10 Cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL

Parameter	Sammanfattande statistik	Patienter med behandlingssvar (CR och PR) N=44	Patienter utan behandlingssvar (SD/PD/okänt) N=71
C _{max} (kopior/μg)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	6 070 (256,8), 44	5 000 (391,7), 67
T _{max} (dag)	Median [min; max], n	9,02 [5,78; 27,7], 44	8,84 [0,994; 26,7], 67
AUC _{0-28d} (kopior/μg*dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
T _½ (dag)	Geometriskt medelvärde (CV%), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
T _{sista} (dag)	Median [min; max], n	930 [17,1; 1 830], 44	41,9 [0,994; 1 480], 67

Cellkinetik hos FL patienter

En sammanfattning av cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos FL patienter efter bästa svar (BOR) finns i tabell 11 nedan.

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

Tabell 11 Cellkinetik parametrar för tisagenlekleucel hos patienter med recidiverande/refraktärt FL

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

Biodistribution

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

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Kön

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

Ras/etnicitet

Det finns begränsad evidens för att ras/etnicitet skulle påverka expansionen av Kymriah hos pediatrika och unga vuxna patienter med ALL, DLBCL och FL patienter. I studie B2202 var 73,4 % kaukasier, 12,7 % asiater och 13,9 % av annan etnicitet. I studie

C2201 var 85 % kaukaiser, 9 % asiater, 4 % svarta eller afroamerikaner och 3 patienter (3 %) var av okänd ras. I studie E2202 var 75 % av patienterna kaukasier, 13 % asiater, 1 % svarta eller afroamerikaner och 10 % av okänd ras.

Kroppsvikt

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

Tidigare transplantation

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

Prekliniska uppgifter

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

Carcinogenitet och mutagenitet

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

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

Reproduktionstoxicitet

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

Studier på juvenila djur

Inga toxicitetsstudier på juvenila djur har utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

2.1 Allmän beskrivning

Kymriah (tisagenlecleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som består av T-celler transducerade *ex vivo* med en lentivirusvektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR) som består av ett murint anti-CD19 variabelt fragment med enkel kedja (scFv) kopplat via en human CD8 "hinge" och transmembran region till en intracellulär signalkedja

av human 4-1BB (CD137) co-stimulatorisk domän och CD3-zeta signaldomän.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

Förteckning över hjälpämnen

Glukos

Natriumklorid

Human albuminlösning

Dextran 40 för injektion

Dimetylsulfoxid

Natriumglukonat

Natriumacetat

Kaliumklorid

Magnesiumklorid

Natrium-N-acetyltryptofan

Natriumkaprylat

Aluminium

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Tisagenlecleucel

Miljörisk: Användning av tisagenlecleucel bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information:

Kymriah - tisagenlecleucel is an immunocellular therapy containing tisagenlecleucel, autologous T cells genetically modified *ex vivo* using a lentiviral vector encoding an anti-CD19 chimeric antigen

receptor (CAR). Tisagenlecleucel is administered in a qualified controlled treatment center. Therapy is initiated under the strict direction and supervision of an experienced healthcare professional.

Tisagenlecleucel is intended as a one-time infusion. Treatment is restricted to hospital centers and directed by trained specialists thus limiting the distribution of the product. The product is transported in closed, break-proof, leak-proof containers and stored frozen at $<-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the vapour phase of liquid nitrogen in appropriate containers. At the administration site, tisagenlecleucel is thawed and subsequently infused to the patients.

Standard biosafety practices are typically followed by medical facilities when handling biological products such as tisagenlecleucel. These include special precautions for disposal and handling, restricted access, secure storage, and training of personnel, personal protective equipment established routine practices for dealing with potentially biohazardous materials such, as patient samples/fluids and medical waste (autoclaves, sharps bins, incinerators, disinfectants, and appropriate cleanable surfaces). No further product-specific measures are needed, as the T cells do not survive outside of the human body.

Tisagenlecleucel is not intended for direct release into the environment and it is not expected to be released in the environment. Importantly, T cells cannot survive outside of the human body and can neither propagate in exposed persons (except for the patient from whom the cells were derived) nor in the environment. Therefore, a potential negative effect of tisagenlecleucel on people or the environment is not expected. Any

potential contact of the product with the health care providers during administration would be extremely limited and would not result in the expansion of the product in the exposed person.

Tisagenlecleucel is non-pathogenic and selectively target CD19-expressing B cells. Transduced T cells do not survive or colonize other species, nor are other species known to be carriers or vectors under natural conditions. Outside of the host, tisagenlecleucel is sensitive to and rapidly killed by physical inactivation, disinfectants, and lack of nutrients. The genetic modifications made on the T cells do not affect survivability in a different environment outside the host organism. Therefore, CAR + T cells are devoid of any competitive advantage. They are not able to replicate in the absence of specific antigenic stimulation or of specific cytokines and specific culture conditions. No shedding or distribution of the genetically modified sequences is expected, except in case of massive bleeding of the treated patient. Since T cells do not survive outside of the body, horizontal gene transfer is unlikely if tisagenlecleucel was released into the environment. Therefore, it is unlikely that tisagenlecleucel would interfere with the control of pathogenic microorganisms or that it would have an effect on the natural dynamics of microbial populations or the biogeochemical cycles at any given site in the environment.

In conclusion, use of Kymriah - tisagenlecleucel has been considered to result in insignificant environmental impact.

References

- EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. Guideline on the Environmental Assessment of Medicinal Products for Human Use. EMEA, June 2006.
- Kymriah Environmental Risk Assessment - GMO.
- Kymriah summary of product characteristics

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

9 månader.

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

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

Förberedelse före administrering

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

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

Inspektion och upptining av infusionspåsen/-påsar

Tina inte produkten förrän den ska användas.

Infusionspåsen ska placeras inuti ytterligare en steril påse under upptiningen för att skydda portarna mot kontaminering och undvika spill vid den osannolika händelsen att påsen skulle läcka. Kymriah ska tinas vid 37 C antingen i vattenbad eller med torr metod, tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Påsen

ska omedelbart avlägsnas från upptiningsbehållaren och hållas i rumstemperatur (20°C -25°C) till infusionen. Om mer än en infusionspåse har erhållits för behandlingen (se certifikatet för tillverkningssatsen för antalet påsar som utgör en dos), ska nästa påse inte tinas upp förrän efter att innehållet i den föregående påsen har administrerats

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

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

Administrering

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

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

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

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

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

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

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

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

Egenskaper hos läkemedelsformen

Infusionsvätska, dispersion

En färglös till ljust gul dispersion

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, dispersion En färglös till ljust gul dispersion.

1 styck infusionspåse (fri prissättning), EF