Kite A GILEAD Company GILEAD

Tecartus®

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecartus 0,4 – 2 × 10^8 Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Tecartus (Brexucabtagen autoleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche *ex vivo* transduziert wurden, indem ein retroviraler Vektor mit Expression eines chimären Anti-CD19-Antigenrezeptors (CAR) verwendet wurde, der ein murines einzelkettiges Anti-CD19-variables Fragment (scFv) verknüpft mit einer kostimulatorischen Domäne von CD28 und einer Signaldomäne von CD3-zeta umfasst.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Mantelzell-Lymphom

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Tecartus enthält Brexucabtagen autoleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel verpackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2 × 10^6 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 × 10^6 – 2 × 10^6 Zellen/kg) mit maximal 2 × 10^8 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Cryostor CS10, enthält.

Jeder Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Infusionsdispersion.

Akute lymphatische Leukämie

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Tecartus enthält Brexucabtagen autoleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-CD19-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel verpackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 1 × 10^6 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 1 × 10^8 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Cryostor CS10, enthält.

Jeder Infusionsbeutel enthält ca. 68 ml Infusionsdispersion.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium.

Jede Dosis enthält 0,05 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml Tecartus.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine klare bis opake, weiße bis rote Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mantelzell-Lymphom

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen.

Akute lymphatische Leukämie

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tecartus muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien verfügt und in der Anwendung und im Management von mit Tecartus behandelten Patienten geschult ist. Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) müssen vor der Infusion mindestens 1 Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer zusätzlichen Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

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

Mantelzell-Lymphom
Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion, mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem Infusionsbeutel. Die Zieldosis beträgt 2 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 × 10^6 – 2 × 10^6 Zellen/kg) mit maximal 2 × 10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und darüber.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 3 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bei MCL-Patienten durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion begonnen wird (d. h. das Datum der Verfügbarkeit des Produkts für den Versand).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) bei MCL-Patienten
- Ein Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion, das aus intravenös angewendetem Cyclophosphamid 500 mg/m^2 und intravenös angewendetem Fludarabin 30 mg/m^2 besteht, muss vor der Infusion von Tecartus angewendet werden. Die empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Tecartus.

Akute lymphatische Leukämie
Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem Infusionsbeutel. Die Zieldosis beträgt 1 × 10^6 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 1 × 10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und darüber.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bei ALL-Patienten durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion begonnen wird (d. h. das Datum der Verfügbarkeit des Produkts für den Versand).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) bei ALL-Patienten
Ein Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion, das aus Cyclophosphamid 900 mg/m^2 intravenös angewendet über 60 Minuten besteht, muss vor der Infusion von Tecartus angewendet werden. Dies wird für den 2. Tag vor der Infusion von Tecartus empfohlen. Fludarabin 25 mg/m^2 intravenös angewendet über 30 Minuten muss vor der Infusion von Tecartus angewendet werden. Die empfohlenen Tage sind der 4., 3. und 2. Tag vor der Infusion von Tecartus.

Mantelzell-Lymphom und akute lymphatische Leukämie

Prämedikation
- Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, dass die Patienten orales Paracetamol 500 bis 1 000 mg und intravenöses oder orales (oder äquivalente Arzneimittel) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Infusion von Tecartus als Prämedikation erhalten.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht routinemäßig empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in Erwägung gezogen werden, jedoch nur, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko überwiegt und dies im Einklang mit den lokalen institutionellen und/oder nationalen bzw. europäischen/internationalen Leitlinien steht.

Überwachung vor der Infusion
- Bei einigen gefährdeten Patientengruppen kann ein Aufschub der Tecartus-Infusion angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.4 – Gründe für einen Aufschub der Behandlung)

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten müssen in den ersten 7 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte können eine Hospitalisierung für die ersten 7 Tage oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes für mindestens weitere 7 Tage zu überwachen.
- Patienten müssen sich nach der Infusion mindestens 2 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums oder einer entsprechend geschulten klinischen Einrichtung aufhalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Tecartus für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei dieser Patientengruppe bisher noch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Tecartus darf nur intravenös angewendet werden.

Tecartus darf nicht bestrahlt werden. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Tecartus-Infusionsbeutel und der Kassette übereinstimmt.

Anwendung

- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Nur zur autologen Anwendung; verifizieren Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Infusionsbeutel übereinstimmt.
- Nachdem die Schläuche gespült wurden, infundieren Sie den gesamten Inhalt des Tecartus-Infusionsbeutels innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, versehentliche Exposition und Beseitigung von Tecartus, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Autologe Anwendung

Tecartus ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Vor der Infusion muss die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Infusionsbeutel und der Kassette abgeglichen werden. Tecartus darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett der Kassette nicht mit der Identität des vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Allgemein

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Tecartus-Behandlung verbunden sind, muss die Infusion verschoben werden, wenn auf den Patienten einer der folgenden Zustände zutrifft:

- Bestehende, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere Reaktionen bezüglich der Lunge oder des Herzens oder Hypotonie) einschließlich jener, die durch vorangegangene Chemotherapien entstanden sind.
- Aktive unkontrollierte Infektion oder entzündliche Erkrankung.
- Aktive *Graft-versus-host-disease* (GvHD).

In manchen Fällen kann die Behandlung nach der Anwendung des Chemotherapieschemas zur Lymphozytendepletion verschoben werden. Wenn die Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem der Patient die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten hat, verschoben wird, muss das Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion erneut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überwachung nach der Infusion

Die Patienten müssen in den ersten 7 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte können eine Hospitalisierung für die ersten 7 Tage oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes für mindestens weitere 7 Tage zu überwachen. Patienten und Betreuungspersonen sind über das mögliche verzögerte Auftreten von CRS oder neurologischen Ereignissen zu informieren und anzuweisen, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, falls bei Patienten Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologischer Ereignisse auftreten.

Die Patienten müssen sich nach der Infusion mindestens 2 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums oder einer entsprechend geschulten klinischen Einrichtung aufhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben, wenn Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologische Nebenwirkungen auftreten. Wenn die Überwachung der Patienten nach der Infusion in einer entsprechend geschulten klinischen Einrichtung erfolgt, die nicht das Behandlungszentrum ist, muss diese hinsichtlich der Verfügbarkeit von Notfallausrüstung und Tocilizumab die gleichen Anforderungen erfüllen wie ein qualifiziertes Behandlungszentrum. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen muss, in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung, in Erwägung gezogen werden.

Serologische Untersuchungen

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tecartus muss ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Tecartus behandelt werden dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Aktives Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit aktivem ZNS-Lymphom, definiert als mittels Bildgebung bestätigte Hirnmetastasen, vor. Bei ALL wurden asymptomatische Patienten maximal mit ZNS-2-Status (definiert als weiße Blutkörperchen < 5/µl in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Vorhandensein von Lymphoblasten) ohne klinisch ersichtliche neurologische Veränderungen mit Tecartus behandelt. Die Daten in dieser Population sind jedoch begrenzt. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecartus bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

Begleiterkrankung

Patienten mit einer aktiven Erkrankung des ZNS in der Anamnese oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion waren von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei fast allen Patienten ist zu einem gewissen Grad ein CRS aufgetreten. Im Zusammenhang mit Tecartus wurde ein schweres CRS, das tödlich sein kann, beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 3 Tage betrug (Spanne: 1 bis 13 Tage). Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden, wie z. B. hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Schüttelfrost, Tachykardie und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8). Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden.

Behandlung des Tecartus-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Vor der Tecartus-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab, ein Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blocker, pro Patient vor Ort sein und zur Anwendung zur Verfügung stehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. Wenn die Überwachung der Patienten nach der Infusion in einer entsprechend geschulten klinischen Einrichtung erfolgt, muss diese die gleichen Anforderungen hinsichtlich der Verfügbarkeit von Tocilizumab erfüllen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum/die klinische Einrichtung Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

Die Behandlung der Patienten sollte auf Grundlage des klinischen Zustands des Patienten und in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen einrichtungsspezifischen und/oder nationalen sowie europäischen/internationalen klinischen Leitlinien erfolgen. Ärzten wird empfohlen, ihre klinische Beurteilung im Einklang mit diesen Standards auszuüben.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen Dysfunktion müssen entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sind zu erwägen. In manchen Fällen kann im Zusammenhang mit einem CRS ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) auftreten.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechenden CRS in Erwägung zu ziehen. HLH/MAS sollte gemäß den lokalen einrichtungsspezifischen und/oder nationalen sowie europäischen/internationalen klinischen Leitlinien behandelt werden.

Tecartus expandiert und persistiert nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter. Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung des Tecartus-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Tecartus behandelten Patienten wurden schwere neurologische Nebenwirkungen, auch als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bekannt, beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen konnten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Nebenwirkungen betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 262 Tage) nach der Tecartus-Infusion (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung der Patienten sollte auf Grundlage des klinischen Zustands des Patienten und in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen einrichtungsspezifischen und/oder nationalen sowie europäischen/internationalen klinischen Leitlinien erfolgen. Ärzten wird empfohlen, ihre klinische Beurteilung im Einklang mit diesen Standards auszuüben.

Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen, die lebensbedrohlich verlaufen konnten, wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Tecartus beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten müssen vor, während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antibiotika müssen gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung angewendet werden.

Nach Tecartus-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödlich verlaufende opportunistische Infektionen berichtet, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen und Virusreaktivierung (z. B. HHV-6 und progressive multifokale Leukoenzephalopathie). Bei Patienten mit neurologischen Ereignissen sollte die Möglichkeit solcher Infektionen in Betracht gezogen werden und es müssen entsprechende diagnostische Abklärungen durchgeführt werden.

Virusreaktivierung

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

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Tecartus-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln und diese müssen gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Nach Tecartus-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild des Patienten muss nach der Tecartus-Infusion überwacht werden.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasie auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Tecartus behandelten Patienten sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypogammaglobulinämie macht Patienten anfälliger für Infektionen. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Tecartus zu überwachen und müssen im Falle rezidivierender Infektionen durch Vorbeugung von Infektionen, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen und gemäß den Standardleitlinien gehandhabt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können aufgrund von DMSO oder residualem Gentamicin in Tecartus auftreten.

Sekundäre Malignome, einschließlich mit T-Zell- und myeloischem Ursprung

Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapie berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, ist das Unternehmen zu kontaktieren, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Das myelodysplastische Syndrom und akute myeloische Leukämie, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, sind bei Patienten nach einer Behandlung mit Tecartus aufgetreten.

Die Patienten müssen lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, das schwerwiegend sein kann, wurde gelegentlich beobachtet. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder einer hohen Tumorlast vor der Tecartus-Infusion Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS müssen überwacht und bei einem Auftreten gemäß Standardleitlinien behandelt werden.

Vorherige Stammzelltransplantation (GvHD)

Es wird nicht empfohlen, dass Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben und an einer aktiven akuten oder chronischen GvHD leiden, die Behandlung erhalten, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Tecartus eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Tecartus wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-

Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

CD19-negative akute lymphatische Leukämie

Tecartus wird bei Patienten mit CD19-negativer Erkrankung oder unbestätigtem CD19-Status nicht empfohlen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusion, entsprechend 15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

Langzeit-Nachbeobachtung
Die Patienten werden voraussichtlich in ein Register aufgenommen und nachbeobachtet, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus genauer zu beschreiben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Tecartus durchgeführt.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann die Aktivität von Tecartus beeinflussen und wird daher vor der Infusion nicht routinemäßig empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Lebendimpfstoffe

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Tecartus-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphozytendepletion zu entnehmen.

Es liegen unzureichende Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Verhütung nach einer Behandlung mit Tecartus auszusprechen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tecartus bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tecartus durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei einer Schwangeren schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, wenn sie plazentagängig sind, zu einer fötalen Schädigung, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Tecartus bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere müssen hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Tecartus-Therapie muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Bei Neugeborenen von mit Tecartus behandelten Müttern muss die Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen sowie der Anzahl der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen müssen über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über die Auswirkung von Tecartus auf die Fertilität verfügbar. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

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

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

Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, dürfen Patienten nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang oder bis zum vollständigen Abklingen neurologischer Nebenwirkungen kein Fahrzeug führen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Mantelzell-Lymphom
Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Tecartus in ZUMA-2 wider, einer Phase 2-Studie, in der insgesamt 82 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, eine Einzeldosis CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen (2×10^6 oder $0{,}5 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg) erhielten.

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (91 %), Infektionen (55 %) und Enzephalopathie (51 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 56 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (26 %), Infektionen (28 %) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (15 %).

Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades wurden bei 67 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Infektionen (34 %) und Enzephalopathie (24 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Neutropenie (99 %), Leukopenie (98 %), Lymphopenie (96 %), Thrombozytopenie (65 %) und Anämie (56 %).

Akute lymphatische Leukämie
Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Tecartus in ZUMA-3 wider, einer Phase 1/2-Studie, in der insgesamt 100 Patienten mit rezidivierter/refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, eine Einzeldosis CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen ($0{,}5 \times 10^6$, 1×10^6 oder 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg) erhielten.

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (91 %), Enzephalopathie (57 %) und Infektionen (41 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 70 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem CRS (25 %), Infektionen (22 %) und Enzephalopathie (21 %).

Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades wurden bei 76 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Infektionen (27 %), CRS (25 %) und Enzephalopathie (22 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt beschriebene Nebenwirkungen wurden bei insgesamt 182 Patienten identifiziert, die Tecartus im Rahmen von zwei multizentrischen, klinischen Zulassungsstudien, ZUMA-2 (n = 82) und ZUMA-3 (n = 100), erhielten. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen aus ZUMA-2 und ZUMA-3 (n = 182) sowie aus den Meldungen nach der Markteinführung

Zytokin-Freisetzungssyndrom
CRS trat bei 91 % der Patienten auf. Bei 20 % der Patienten trat ein CRS 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 13 Tage) und die mediane Dauer betrug 9 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage). Siebenundneunzig Prozent (97 %) der Patienten erholten sich vom CRS.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit CRS bei Patienten, bei denen ein CRS auftrat, beinhalteten Pyrexie (94 %), Hypotonie (64 %), Hypoxie (32 %), Schüttelfrost (31 %), Tachykardie (27 %), Sinustachykardie (23 %), Kopf-

Tabelle 1 Im Zusammenhang mit Tecartus identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Sehr häufig	Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern Bakterielle Infektionen Pilzinfektionen Virusinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Leukopenie[a] Neutropenie[a] Lymphopenie[a] Thrombozytopenie[a] Anämie[a] Febrile Neutropenie
	Häufig	Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom[b] Hypogammaglobulinämie
	Häufig	Überempfindlichkeit Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Hypophosphatämie[a] Verminderter Appetit Hypomagnesiämie Hyperglykämie[a]
	Häufig	Hypoalbuminämie[a] Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen		
	Sehr häufig	Delirium Angst Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Enzephalopathie Tremor Kopfschmerzen Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS[b, c]) Aphasie Schwindelgefühl Neuropathie
	Häufig	Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus Ataxie Erhöhter intrakranieller Druck
Augenerkrankungen		
	Häufig	Sehstörung
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie Bradykardie
	Häufig	Nicht-ventrikuläre Arrhythmien
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie Hypertonie Hämorrhagie
	Häufig	Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten Dyspnoe Pleuraerguss Hypoxie
	Häufig	Respiratorische Insuffizienz Lungenödem

Fortsetzung auf Seite 6

schmerzen (22 %), Müdigkeit (16 %) und Übelkeit (13 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schlossen Hypotonie (22 %), Pyrexie (15 %), Hypoxie (9 %), Tachykardie (3 %), Dyspnoe (2 %) und Sinustachykardie (2 %) ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Neurologische Ereignisse und Nebenwirkungen

Neurologische Nebenwirkungen traten bei 69 % der Patienten auf. Bei 32 % der Patienten traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 262 Tage). Neurologische Ereignisse klangen bei 113 von 125 Patienten (90,4 %) wieder ab, mit einer medianen Dauer von 12 Tagen (Spanne: 1 bis 708 Tage). Drei Patienten hatten zum Zeitpunkt ihres Todes anhaltende neurologische Ereignisse, darunter ein Patient mit dem gemeldeten Ereignis einer schwerwiegenden Enzephalopathie und ein anderer Patient mit dem gemeldeten Ereignis eines schweren Verwirrtheitszustands. Die verbleibenden bestehenden neurologischen Ereignisse waren vom Schweregrad 2. Bei 93 % aller behandelten Patienten trat das erste CRS oder neurologische Ereignis innerhalb der ersten 7 Tage nach der Tecartus-Infusion auf.

Die häufigsten neurologischen Nebenwirkungen einschließlich ICANS waren Tremor (32 %), Verwirrtheitszustand (27 %), Enzephalopathie (27 %), Aphasie (21 %) und Agitation (11 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Enzephalopathie (15 %), Aphasie (6 %), Verwirrtheitszustand (5 %) und schwerwiegender Fälle von Hirnödemen, die tödlich verlaufen können, sind bei Patienten aufgetreten, die mit Tecartus behandelt wurden. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Febrile Neutropenie wurde nach der Tecartus-Infusion bei 12 % der Patienten beobachtet. In ZUMA-2 und ZUMA-3 traten bei 87 der 182 mit Tecartus behandelten Patienten Infektionen auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwerwiegend, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 30 % der Patienten auf, einschließlich Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterieller Infektionen, Pilzinfektionen und Virusinfektionen bei 23 %, 8 %, 2 % bzw. 4 % der Patienten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Länger anhaltende Zytopenien

Zytopenien treten nach einer vorherigen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Tecartus-Therapie sehr häufig auf.

Länger anhaltende (an Tag 30 oder darüber hinaus bestehende oder an Tag 30 oder später einsetzende) Zytopenien 3. oder höheren Grades traten bei 48 % der Patienten auf und beinhalteten Neutropenie (34 %), Thrombozytopenie (27 %) und Anämie (15 %). Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Übelkeit Diarrhoe Verstopfung Abdominalschmerzen Erbrechen Mundschmerzen
	Häufig	Mundtrockenheit Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Sehr häufig	Ausschlag Hauterkrankung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Motorische Funktionsstörung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Sehr häufig	Niereninsuffizienz
	Häufig	Verminderte Urinausscheidung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Ödem Müdigkeit Pyrexie Schmerzen Schüttelfrost
	Häufig	Infusionsbedingte Reaktion
Untersuchungen		
	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht[a] Harnsäure im Blut erhöht[a] Aspartat-Aminotransferase erhöht[a] Hypokalzämie[a] Hyponatriämie[a] Direktes Bilirubin erhöht[a] Hypokaliämie[a]
	Häufig	Bilirubin erhöht[a]

In Tabelle 1 sind nur Zytopenien enthalten, die (i) zu neuen oder sich verschlechternden klinischen Folgeerscheinungen führten, oder (ii) eine Therapie erforderten oder (iii) eine Anpassung der aktuellen Therapie erforderten.

[a] Die Häufigkeit basiert auf Laborparametern 3. oder höheren Grades.

[b] Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".

[C] Die Häufigkeit von ICANS wurde anhand von Ereignissen geschätzt, die nach dem Inverkehrbringen gemeldet wurden.

ZUMA-2 Datenschnitt: 24. Juli 2021; ZUMA-3 Datenschnitt: 23. Juli 2021

Hypogammaglobulinämie
Hypogammaglobulinämie trat bei 12 % der Patienten auf. Hypogammaglobulinämie 3. oder höheren Grades trat bei 1 % der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

Die Immunogenität von Tecartus wurde mittels eines enzymgekoppelten Immunadsorptionstests (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen FMC63, dem Antikörper, der ursprünglich Anti-CD19-CAR zugrunde liegt, untersucht. Bis dato wurde keine Immunogenität des Anti-CD19-CAR-T-Zell-Antikörpers bei MCL-Patienten nachgewiesen. In einem initial durchgeführten Screening-Assay wurden 17 Patienten in ZUMA-2 zu irgendeinem Zeitpunkt positiv auf Antikörper getestet. Ein orthogonaler zellbasierter Assay zur Bestätigung zeigte jedoch, dass alle 17 Patienten in ZUMA-2 zu allen untersuchten Zeitpunkten negativ auf Antikörper getestet wurden. Basierend auf einem initialen Screening-Assay wurden 16 Patienten in ZUMA-3 zu irgendeinem Zeitpunkt positiv auf Antikörper getestet. Bei Patienten mit auswertbaren Proben für den bestätigenden Test waren zwei Patienten nach der Behandlung nachweislich Antikörper-positiv. Einer der beiden Patienten hatte ein bestätigtes positives Antikörper-Ergebnis in Monat 6. Der zweite Patient hatte bei Nachbehandlung ein bestätigtes positives Antikörper-Ergebnis an Tag 28 und in Monat 3. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Kinetik der initialen Expansion, CAR-T-Zellfunktion und Persistenz von Tecartus oder die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tecartus bei diesen Patienten verändert waren.

Sekundäre Malignome

Nach der Behandlung mit anderen CAR-T-Zell-Arzneimitteln wurden Fälle folgender Nebenwirkungen berichtet, die auch nach der Behandlung mit Tecartus auftreten können: sekundäre Malignome mit T-Zell-Ursprung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten bezüglich der Anzeichen einer Überdosierung mit Tecartus vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, antineoplastische Zell- und Gentherapien, ATC-Code: L01XL06.

Wirkmechanismus

Tecartus, eine gegen CD19 gerichtete genetisch veränderte autologe T-Zell-Immuntherapie, bindet an CD19-exprimierende Krebszellen und normale B-Zellen. Nach der Bindung der Anti-CD19-CAR-T-Zellen an die CD19-exprimierenden Zielzellen aktivieren die kostimulatorische Domäne CD28 und die Signaldomäne CD3-zeta nachgeschaltete Signalkaskaden, die bei den T-Zellen zu Aktivierung, Proliferation, Erlangung von Effektorfunktionen und Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führen. Diese Abfolge von Ereignissen führt zum Abtöten der CD19-exprimierenden Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Sowohl in ZUMA-2 als auch in ZUMA-3 wurde das pharmakodynamische Ansprechen nach der Tecartus-Infusion über einen 4-wöchigen Zeitraum untersucht, indem der vorübergehende Anstieg der Zytokine, Chemokine und anderer Moleküle im Blut gemessen wurde. Die Konzentrationen der Zytokine und Chemokine wie IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF-α, Interferon-gamma (IFN-γ) und IL-2-Rezeptor-alpha wurden analysiert. Der maximale Anstieg wurde in der Regel innerhalb der ersten 8 Tage nach der Infusion beobachtet und die Konzentrationen erreichten in der Regel innerhalb von 28 Tagen wieder den Ausgangswert.

Aufgrund der *on-target-*, *off-tumor*-Wirkung von Tecartus kann für einen gewissen Zeitraum nach der Behandlung eine B-Zell-Aplasie auftreten.

Translationale Analysen, die durchgeführt wurden, um Zusammenhänge zwischen Zytokinkonzentrationen und der Inzidenz von CRS oder neurologischen Ereignissen festzustellen, zeigten, dass höhere Konzentrationen (Spitzenkonzentration und AUC nach 1 Monat) mehrerer Serumanalyten, einschließlich IL-6, IL-10 und TNF-α, mit neu-

rologischen Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades und CRS 3. oder höheren Grades assoziiert waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes oder refraktäres MCL: ZUMA-2

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor eine Anthracyclin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, einen Anti-CD20-Antikörper und einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib) erhalten hatten, wurden in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase 2-Studie untersucht. Infrage kommende Patienten hatten zudem eine Krankheitsprogression nach dem letzten Behandlungsschema oder waren refraktär gegenüber der letzten Behandlung. Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen, einer vorangegangenen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbaren Krebszellen oder Hirnmetastasen sowie Patienten mit einem Lymphom des ZNS oder einer ZNS-Erkrankung in der Anamnese waren nicht einschließbar. In ZUMA-2 wurden insgesamt 74 Patienten eingeschlossen (d. h. einer Leukapherese unterzogen) und 68 Patienten davon wurden mit Tecartus behandelt. Drei Patienten erhielten kein Tecartus, weil es nicht hergestellt werden konnte. Zwei weitere Patienten wurden aufgrund einer Krankheitsprogression (Tod) nach der Leukapherese nicht behandelt. Ein Patient wurde nach Erhalt der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion aufgrund eines anhaltenden aktiven Vorhofflimmerns nicht mit Tecartus behandelt. Der Gesamtanalyse-Datensatz (*Full Analysis Set*, FAS) war definiert als Anzahl aller Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden. Eine Zusammenfassung der Baseline-Merkmale der Patienten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tecartus wurde den Patienten verabreicht als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg (zulässige Maximaldosis: 2×10^8 Zellen) im Anschluss an ein Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion von 500 mg/m^2 intravenösem Cyclophosphamid und 30 mg/m^2 intravenösem Fludarabin, beide angewendet am 5., 4. und 3. Tag vor der Behandlung. Eine Bridging-Therapie zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion war zulässig, um die Krankheitslast zu kontrollieren.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Freigabe des Arzneimittels betrug bei Patienten, die mit Tecartus behandelt wurden, 13 Tage (Spanne: 9 bis 20 Tage), und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Tecartus-Infusion betrug 27 Tage (Spanne: 19 bis 74 Tage, mit Ausnahme eines Ausreißers von 134 Tagen). Die mediane Dosis betrug $2{,}0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg. Alle Patienten erhielten die Tecartus-Infusion an Tag 0 und wurden für mindestens 7 Tage hospitalisiert.

Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR), ermittelt durch eine unabhängige Prüfungskommission anhand der Lugano-Kriterien von 2014. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR), Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*, PFS) und die Schwere der unerwünschten Ereignisse.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Baseline-Merkmale für ZUMA-2

Kategorie	Alle Leukapheresierten (FAS) (N = 74)
Alter (Jahre)	
Median (min., max.)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Männlich	84 %
Mediane Anzahl vorheriger Therapien (min., max.)	3 (1, 5)
Subgruppe rezidiviert/refraktär	
Rezidiviert nach Auto-SZT	42 %
Refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie	39 %
Rezidiviert nach der letzten MCL-Therapie	19 %
Patienten mit Krankheitsstadium IV	86 %
Patienten mit Knochenmarkbeteiligung	51 %
Morphologische Merkmale	
Klassisches MCL	54 %
Blastoides MCL	26 %
Sonstiges	1 %
Unbekannt	19 %
Bridging-Therapie erhalten	
Ja	38 %
Nein	62 %
Ki-67 IHC durch das Zentrallabor	
N	49
Median	65 %

Auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; IHC: Immunohistochemie; max.: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom; min.: Minimum.

Für die primäre Analyse wurde das Analyseset a priori definiert, das die ersten 60 mit Tecartus behandelten Patienten umfasste, die 6 Monate nach der Krankheitsbeurteilung in Woche 4 nach der Tecartus-Infusion bezüglich ihres Ansprechens ausgewertet wurden. In diesem Analyseset mit 60 Patienten betrug die ORR 93 % bei einer Rate der vollständigen Remission (*Complete Remission*, CR) von 67 %. Die ORR war signifikant höher als die vorab festgelegte historische Vergleichsrate von 25 %, bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 ($p < 0{,}0001$).

Die aktualisierten Analysen der 24-Monats-Nachbeobachtung der Wirksamkeit wurden unter Verwendung des modifizierten Intent-to-treat(mITT)-Analysesets, das aus 68 Patienten bestand, die mit Tecartus behandelt wurden, durchgeführt. In der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung betrugen die ORR- und CR-Raten bei den 68 Patienten im mITT-Analyseset 91 % bzw. 68 %.

Die Ergebnisse im FAS von sowohl der primären Analyse als auch der Analyse der 24-Monats-Nachbeobachtung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Abbildung 1

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecartus eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des MCL gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Rezidivierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL: ZUMA-3

In einer offenen, multizentrischen Phase 2-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL untersucht. Rezidiviert oder refraktär war definiert als eines der Folgenden: primär refraktär; erstes Rezidiv nach Remission, die ≤ 12 Monate andauerte; rezidiviert oder refraktär nach Zweitlinientherapie oder höherer Therapielinie; rezidiviert oder refraktär nach allogener Stammzelltransplantation (Allo-SZT) (vorausgesetzt, dass die Transplantation ≥ 100 Tage vor dem Einschluss erfolgte und dass keine Immunsuppressiva ≤ 4 Wochen vor dem Einschluss eingenommen wurden). Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven oder schwerwiegenden Infektionen, aktiver *Graft-versus-Host*-Reaktion und jeglicher ZNS-Erkrankungen in der Anamnese. Patienten mit ZNS-2-Status ohne klinisch ersichtliche neurologische Veränderungen waren einschließbar. In Phase 2 von ZUMA-3 wurden insgesamt 71 Patienten eingeschlossen (d. h. leukapheresiert) und 55 Patienten wurden mit Tecartus behandelt. Sechs Patienten erhielten Tecartus nicht, da die Herstellung fehlschlug. Acht weitere Patienten wurden nicht behandelt, primär aufgrund von unerwünschten Ereignissen (AEs) nach der Leukapherese. Zwei Patienten, die einer

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für ZUMA-2

Kategorie	Alle Leukapheresierten[a] (FAS) (N = 74)	
	Primäre Analyse	**24-Monats-Nachbeobachtung**
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%) [95 % KI]	**62 (84 %)** [73,4; 91,3]	**62 (84 %)** [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % KI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95 % KI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Dauer des Ansprechens (DOR)[b]		
Median in Monaten [95 % KI]	NE [10,4; n. b.]	28,2 (13,5; 47,1)
Spanne[c] in Monaten	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Anhaltendes Ansprechen, CR+PR, CR, n (%)[d]	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate) [95 % KI]	16,2 [9,9; n. b.]	24,0 (10,1; 48,2)

KI: Konfidenzintervall; CR: vollständige Remission; FAS: *Full Analysis Set* (Gesamtanalyse-Datensatz); n. b.: nicht bestimmbar; NE: nicht erreicht; PR: partielle Remission.

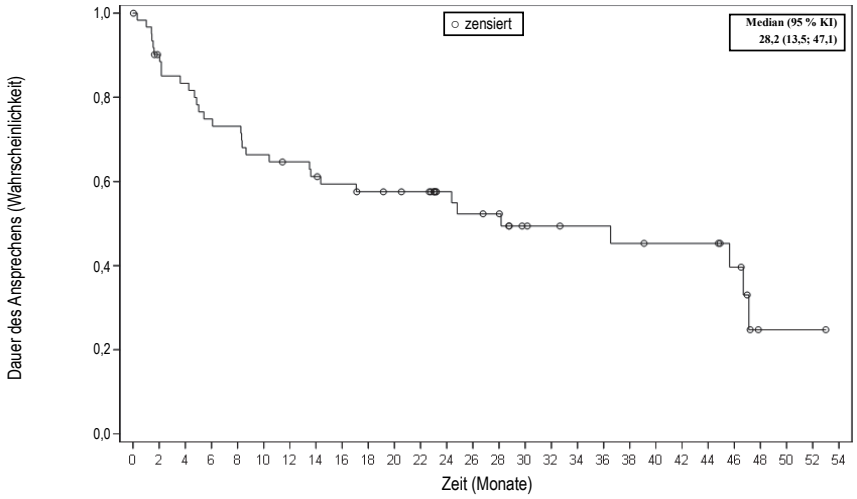
a Von den 74 eingeschlossenen (d. h. leukapheresierten) Patienten erhielten 69 Patienten die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und 68 Patienten erhielten Tecartus.

b Bei allen Respondern. Die DOR wird vom Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens bis zum Zeitpunkt der Progression oder des Todes gemessen.

c Ein + Zeichen weist auf einen zensierten Wert hin.

d Am Datenerhebungsstichtag. Prozentsätze werden anhand der Gesamtanzahl der Patienten im Analyseset als Nenner berechnet.

Abbildung 1 Kaplan Meyer DOR im FAS



Leukapherese unterzogen wurden und eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhielten, wurden nicht mit Tecartus behandelt; bei einem Patienten trat eine Bakteriämie und neutropenisches Fieber auf, der andere Patient erfüllte die Einschlusskriterien nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion nicht. Der FAS umfasste alle Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden und das modifizierte *Intent-to-Treat* (mITT)-Analyseset umfasst alle leukapheresierten Patienten, die mit Tecartus in Phase 2 behandelt wurden. Eine Zusammenfassung der Patientenmerkmale zu Baseline ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Im Anschluss an die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurde den Patienten Tecartus als intravenöse Einzel-Infusion mit einer Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg verabreicht (zulässige Maximaldosis: 1×10^8 Zellen). Das Schema zur Lymphozytendepletion bestand aus Cyclophosphamid 900 mg/m^2 intravenös über 60 Minuten am 2. Tag vor der Tecartus-Infusion und aus Fludarabin 25 mg/m^2 intravenös über 30 Minuten am 4., 3. und 2. Tag vor der Tecartus-Infusion. Von den 55 Patienten, die Tecartus erhielten, erhielten 51 Patienten eine Bridging-Therapie zwischen der Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, um die Krankheitslast zu kontrollieren.

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Lieferung des Arzneimittels betrug 16 Tage (Spanne: 11 bis 42 Tage) und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Tecartus-Infusion betrug 29 Tage (Spanne: 20 bis 60 Tage). Die mediane Dosis betrug $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg. Alle Patienten erhielten die Tecartus-Infusion an Tag 0 und wurden mindestens bis Tag 7 hospitalisiert.

Der primäre Endpunkt war die Rate der gesamten vollständigen Remission (*Overall Complete Remission*, OCR) (vollständige Remission [CR] + vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung [CRi]) bei mit Tecartus behandelten Patienten, bestimmt durch eine unabhängige Überprüfung. Bei den 55 mit Tecartus behandelten Patienten (mITT) betrug die OCR-Rate 70,9 % mit einer CR-Rate von 56,4 % (Tabelle 5), was signifikant höher war als die vorab festgelegte Kontrollrate von 40 %. Von den 39 Patienten, die eine CR oder CRi erreichten, betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,1 Monate (Spanne: 0,85 bis 2,99 Monate).

Alle behandelten Patienten hatten eine potenzielle Nachbeobachtung von ≥ 18 Monaten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,5 Monaten (95 % KI: 0,3; 32,6 Monate) und eine mediane Nachbeobachtungszeit im Hinblick auf das OS von 24,0 Monaten (95 % KI: 23,3; 24,6).

Siehe Abbildung 2

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecartus eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit B-Zell ALL und eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Tecartus für die Behandlung von ALL bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 6 kg gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen.
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels sowohl für die MCL- als auch die ALL-Patientenpopulation erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zelluläre Kinetik

Mantelzell-Lymphom

Nach der Infusion von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Tecartus in ZUMA-2 zeigte sich eine initiale rasche Expansion der Anti-CD19-CAR-T-Zellen, gefolgt von einer Abnahme auf nahezu die Ausgangswerte nach 3 Monaten. Die Spitzenkonzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen traten innerhalb der ersten 7 bis 15 Tage nach der Infusion auf.

Bei Patienten mit MCL stand die Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut im Zusammenhang mit dem objektiven Ansprechen (CR oder PR) (Tabelle 6).

Die medianen Anti-CD19-CAR-T-Zell-Spitzenwerte betrugen 74,08 Zellen/µl bei MCL-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (n = 39) und 112,45 Zellen/µl bei MCL-Patienten im Alter von < 65 Jahren (n = 28). Die medianen Anti-CD19-CAR-T-Zell-AUC-Wer-

Tabelle 4 Zusammenfassung der Merkmale zu Baseline für Phase 2 von ZUMA-3

Kategorie	Alle Leukapheresierten (FAS) (N = 71)	Alle Behandelten (mITT) (N = 55)
Alter (Jahre)		
Median (min., max.)	44 (19 bis 84)	40 (19 bis 84)
Männlich	58 %	60 %.
Weiße	72 %	67 %
Primär refraktäre Erkrankung	30 %	33 %
Rezidivierte/refraktäre Erkrankung nach ≥ 2 Therapielinien	76 %	78 %
Erstes Rezidiv, wenn erste Remission ≤ 12 Monate	28 %	29 %
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
Median (min., max.)	2 (1 bis 8)	2 (1 bis 8)
≥ 3	48 %	47 %
Vorherige Therapien		
Allo-SZT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Philadelphia-Chromosom (Ph^+)	27 %	27 %

Allo-SZT, allogene Stammzelltransplantation; max., Maximum; min., Minimum

Tabelle 5 Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für Phase 2 von ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT[a] N = 55
OCR-Rate (CR + CRi) n (%) [95 % KI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
CR-Rate, n (%) [95 % KI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Negativrate der minimalen Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD) bei OCR (CR oder CRi)-Patienten, n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Dauer der Remission, Median in Monaten [95 % KI] [b] Mediane Spanne in Monaten	14,6 [9,4; n. b.][c] (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; n. b.][c] (0,03+; 24,08+)

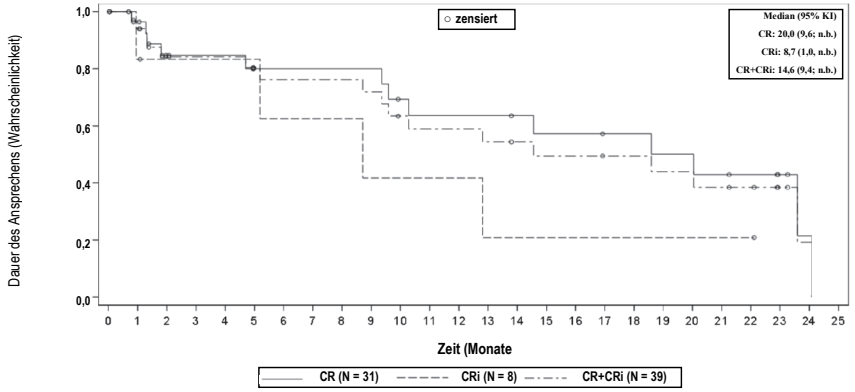
KI, Konfidenzintervall; CR, vollständige Remission; n. b., nicht bestimmbar

a. Von den 71 Patienten, die eingeschlossenen (und leukapheresiert) wurden, erhielten 57 Patienten eine konditionierende Chemotherapie und 55 Patienten erhielten Tecartus.

b. Die Patienten wurden bei ihrer letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn einer neuen Krebstherapie (mit Ausnahme der Wiederaufnahme eines Tyrosinkinase-Inhibitors) oder einer Allo-SZT zensiert, um jeden Beitrag auszuschließen, den die neue Therapie auf die DOR haben könnte, was den Beitrag von KTE-X19 verzerren könnte. Die Ergebnisse der Analysen, bei denen nicht zensiert wurde bezüglich einer nachfolgenden Allo-SZT oder bezüglich der Einleitung einer neuen Krebstherapie, stimmten mit den Analysen überein, bei denen diese Ereignisse zensiert wurden.

c. Die Dauer der Remission wurde nur für Patienten definiert, die eine OCR erreichten, daher waren die Ergebnisse der Analysen im FAS und mITT identisch.

Abbildung 2 Kaplan-Meier DOR im mITT-Analyseset[a]



a. Die DOR wurde nur für Patienten definiert, die eine OCR erreichten; daher waren die Ergebnisse der Analyse im FAS und mITT identisch.

te betrugen 876,48 Zellen/µl·Tag bei MCL-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und 1 640,21 Zellen/µl·Tag bei MCL-Patienten im Alter von < 65 Jahren.

Akute lymphatische Leukämie

Nach der Infusion einer Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Tecartus in ZUMA-3 (Phase 2), zeigte sich eine initiale rasche Expansion der Anti-CD19-CAR-T-Zellen, gefolgt von einer Abnahme auf nahezu die Ausgangswerte nach 3 Monaten. Die mediane Zeit bis zu den Spitzenkonzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen lag innerhalb der ersten 15 Tage nach der Tecartus-Infusion.

Eine Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Tecartus im Zeitverlauf basierend auf einer zentralen Beurteilung anhand des Gesamtansprechens ist in Tabelle 7 aufgeführt.

Die medianen Spitzenkonzentrationen der Anti-CD19-CAR-T-Zellen betrugen 34,8 Zellen/µl bei ALL-Patienten ≥ 65 Jahre (n = 8) und 17,4 Zellen/µl bei ALL-Patienten < 65 Jahre (n = 47). Die medianen AUC-Werte der Anti-CD19-CAR-T-Zellen betrugen 425,0 Zellen/µl·Tag bei ALL-Patienten ≥ 65 Jahre und 137,7 Zellen/µl·Tag bei ALL-Patienten < 65 Jahre.

Bei MCL- und ALL-Patienten hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die $AUC_{Tag\ 0-28}$ und die C_{max} von Tecartus.

Es wurden keine Studien zu Tecartus an Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tecartus enthält genetisch veränderte menschliche T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des menschlichen Produkts adäquat abbilden könnten. Folglich wurden keine traditionellen toxikologischen Studien, die bei einer Arzneimittel-Entwicklung eingesetzt werden, durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität oder Genotoxizität durchgeführt.

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen dieser Behandlung auf die Fertilität, Reproduktion und Entwicklung zu bewerten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS10 (enthält DMSO)
Natriumchlorid
Humanalbumin

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) haltbar. Die Tecartus-Infusion muss

Tabelle 6 Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Brexucabtagen autoleucel in ZUMA-2

Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen	Responder (CR oder PR) (N = 63)	Non-Responder (N = 5)	p-Wert
Spitzenwert (Zellen/µl) Median [min.; max.], n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC_{0-28} (Zellen/µl·Tag) Median [min.; max.], n	1 386,28 [3,83 bis $2,77 \times 10^4$], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

Der p-Wert ist mittels Wilcoxon-Test berechnet

Tabelle 7 Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Brexucabtagen autoleucel in Phase 2 von ZUMA-3

Anzahl der Anti-CD19-CAR-T-Zellen	Patienten mit gesamter vollständiger Remission (CR/CRi) (N = 39)	Patienten mit nicht vollständiger Remission[a] (N = 16)	p-Wert
Spitzenwert (Zellen/µl) Median [min.; max.], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36[b]	0,49 [0,00; 183,50], 14[b]	0,0001[c]
AUC_{0-28} (Zellen/µl·Tag) Median [min.; max.], n	424,03 [14,12 bis 19 390,42], 36[b]	4,12 [0,00; 642,25], 14[b]	0,0001[c]

a. Für drei von 39 Patienten, die eine CR oder CRi erreichten, und 2 von 16 Patienten, die nicht-CR/CRi waren, lagen zu keinem Zeitpunkt nach der Infusion Daten zu Anti-CD19-CAR-T-Zellen vor.
b. Nicht vollständige Remission umfasst alle nicht-CR/CRi-Patienten, deren Ansprechen als unvollständige Remission mit partieller hämatologischer Erholung, blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (N = 4), Teilremission (N = 0), kein Ansprechen (N = 9) oder nicht auswertbar (N = 3) eingestuft wurde.
c. Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Test berechnet.

jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen, und die Gesamtdauer der Infusion soll 30 Minuten nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tecartus ist bei ≤ –120 °C zu lagern und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige, lebende autologe Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen.

Tecartus kann einmal bei –80 °C (± 10 °C) für bis zu 90 Tage gelagert werden. Nach der Lagerung bei –80 °C (± 10 °C) muss das Arzneimittel innerhalb des 90 Tage-Zeitraums oder bis zum angegebenen Verfalldatum angewendet werden, je nachdem, was zuerst eintritt. Nach diesen Zeitpunkten darf das Arzneimittel nicht mehr verwendet werden und muss entsorgt werden.

Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Ethylenvinylacetat-Beutel für die Kryolagerung mit versiegeltem Zuführschlauch und zwei verfügbaren Spikeports; Inhalt ca. 68 ml Zelldispersion.

Ein Beutel für die Kryolagerung ist einzeln in einer Versandkassette aus Metall verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

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

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

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

Vorbereitung vor der Anwendung

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Tecartus-Metallkassette übereinstimmt.
- Der Tecartus-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Infusionsbeutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Infusionsbeutel beschädigt ist, halten Sie die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials ein (und nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).

Auftauen

- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Tecartus bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Tecartus darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) stabil. Die Tecartus-Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

Anwendung

- Nur zur autologen einmaligen Anwendung.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittelagentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Für die Gabe wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Verifizieren Sie die Patienten-ID erneut, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Infusionsbeutel abzugleichen.
- Spülen Sie die Schläuche vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml).
- Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Tecartus-Infusionsbeutels innerhalb von 30 Minuten, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.
- Schütteln Sie den Infusionsbeutel sanft während der Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Spülen Sie die Schläuche, nachdem der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert wurde, mit derselben Infusionsrate mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol Natrium pro ml), um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis angewendet wurde.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

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

Versehentliche Exposition

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/20/1492/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. November 2025

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

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