

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  rakku infusioonidispersioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldkirjeldus

Kymriah on immuunrakeravim, mis sisaldab tisageenlekleutseeli, autoloogseid T-rakke, mida on *ex vivo* geneetiliselt modifitseeritud, kasutades anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (*chimeric antigen receptor*, CAR) kodeerivat lentiviirusvektorit.

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga Kymriahi etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas kontsentratsioonis tisageenlekleutseeli rakudispersiooni, autoloogseid T-rakke, mis on geneetilise modifitseerimise teel pandud ekspresseerima anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke) (vt lõik 4.2).

CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude kontsentratsioon sõltub näidustusest ja patsiendi kehakaalust (B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia korral). Rakuline koostis ja lõplik rakkude arv erineb individuaalsete patsiendipartiide vahel. Lisaks T-rakkudele võib leiduda ka NK-rakke (*natural killer cells*, *NK-cells*). Kvantitatiivsed andmed CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude arvu kohta ml-s ja rakkude koguarvu kohta preparaadis on toodud Kymriahiga kaasasoleval partiispetsiifilisel dokumentatsioonil.

1 või mitu infusioonikotti sisaldab kokku  $1,2 \times 10^6$  kuni  $6 \times 10^8$  CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 2,43 mg naatriumi ühes ml-s ja 24,3 kuni 121,5 mg naatriumi ühes annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon

Värvitu kuni kergelt kollakas dispersioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kymriah on näidustatud:

- refraktaarse, siirdamisjärgselt retsidiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia raviks lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat (kaasa arvatud);
- retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi;
- retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarlümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kymriahit peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses. Ravi peab alustama sellise tervishoiutöötaja juhendamisel ja jälgimisel, kellel on hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate ravikogemus ning väljaõpe Kymriahi manustamiseks ja vastavate patsientide eest hoolitsemiseks. Tsütokiinide vabanemise sündroomi puhuks peab iga patsiendi jaoks enne infusiooni olema käepärast totalsilizumab ja elustamisvahendid. Ravikeskusel peab olema võimalik totalsilizumabi täiendavate annuste saamine 8 tunni jooksul. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad enne infusiooni olema tagatud totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Kymriah on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4). Kymriahi tootmine ja väljastamine võtab tavaliselt aega ligikaudu 3...4 nädalat.

#### Annustamine

##### Annustamine B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel

- Patsientidel kehakaaluga 50 kg ja vähem:  $0,2...5 \times 10^6$  CAR-positiivset elujõulist T-rakku kehakaalu kg kohta.
- Patsientidel kehakaaluga üle 50 kg:  $0,1...2,5 \times 10^8$  CAR-positiivset elujõulist T-rakku (ei põhine kehakaalul).

##### Annustamine difuusse B-suurrakklümfoomiga ja follikulaarlümfoomiga täiskasvanud patsientidel

- $0,6...6 \times 10^8$  CAR-positiivset elujõulist T-rakku (ei põhine kehakaalul).

#### Ravieelne ettevalmistus (lümfotsüüte vähendav keemiaravi)

Tuleb olla kindel, et Kymriah on enne lümfotsüüte vähendava režiimiga alustamist kättesaadav. B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia ja difuusse B-suurrakklümfoomi puhul on Kymriahit soovitatav manustada 2...14 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõppu. Follikulaarlümfoomi puhul on Kymriahit soovitatav manustada 2...6 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõppu.

Lümfotsüüte vähendava keemiaravi võib ära jätta, kui patsiendi vere valgeliblede arv on ühe nädala jooksul enne Kymriahi infusiooni  $\leq 1000$  rakku/ $\mu$ l.

Kui lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpu ja infusiooni vaheline aeg on üle 4 nädala ning leukotsüütide arv on  $>1000$  rakku/ $\mu$ l, tuleb enne Kymriahi infusiooni manustada uuesti lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

### B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia

Soovitav lümfotsüüte vähendava keemiaravi skeem on järgmine:

- fludarabiin (intravenoosselt 30 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 4 päeva jooksul) ja tsüklofosfamiid (intravenoosselt 500 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 2 päeva jooksul, mille manustamist alustatakse koos fludarabiini esimese annusega).

Kui patsiendil on tsüklofosfamiidi kasutamisel varem tekkinud 4. raskusastme hemorraagiline tsüstiit või tekkis kemorefraktaarne seisund vahetult enne lümfotsüüte vähendavat keemiaravi manustatud tsüklofosfamiidi sisaldava ravi suhtes, tuleb kasutada järgmist raviskeemi:

- tsütarabiin (intravenoosselt 500 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 2 päeva jooksul) ja etoposiid (intravenoosselt 150 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 3 päeva jooksul, mille manustamist alustatakse koos tsütarabiini esimese annusega).

### Difuusne B-suurrakklümfoom ja follikulaarlümfoom

Soovitav lümfotsüüte vähendava keemiaravi skeem on järgmine:

- fludarabiin (intravenoosselt 25 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 3 päeva jooksul) ja tsüklofosfamiid (intravenoosselt 250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 3 päeva jooksul, mille manustamist alustatakse koos fludarabiini esimese annusega).

Kui patsiendil on tsüklofosfamiidi kasutamisel varem tekkinud 4. raskusastme hemorraagiline tsüstiit või tekkis kemorefraktaarne seisund vahetult enne lümfotsüüte vähendavat keemiaravi manustatud tsüklofosfamiidi sisaldava ravi suhtes, tuleb kasutada järgmist raviskeemi:

- bendamustiin (intravenoosselt 90 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 2 päeva jooksul).

### Premedikatsioon

Et viia võimalikud ägedad infusiooniga seotud reaktsioonid miinimumini, on soovitatav patsientidele premedikatsiooniks manustada parasetamooli ja difenhüdramiini või mõnda teist H1-antihistamiini ligikaudu 30..60 minutit enne Kymriahi infusiooni. Kortikosteroide ei tohi kasutada, välja arvatud eluohtliku seisundi puhul (vt lõik 4.4).

### Infusioonieelne kliiniline hinnang

Kymriahi ravi peab mõnedel riskirühma patsientidel edasi lükkama (vt lõik 4.4).

### Infusioonijärgne jälgimine

- Patsiente tuleb igapäevaselt jälgida vähemalt esimesed 10 päeva pärast infusiooni tegemist võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste häirete ja teiste mürgistuse nähtude ja sümptomite suhtes. Arstid peavad kaaluma patsiendi haiglasse jätmist esimeseks 10 päevaks pärast infusiooni või esimeste tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste häirete nähtude/sümptomite korral.
- Pärast esimest 10 infusioonijärgset päeva tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele.
- Patsiente peab juhendama, et nad jääksid kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse (2-tunnise teekonna piires) lähedusse vähemalt 4 järgnevas nädalaks pärast infusiooni.

### Patsientide erirühmad

#### Lapsed

*B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (acute lymphoblastic leukaemia, ALL):* lastel vanuses alla 3 aasta ei ole asjakohaseid uuringuid läbi viidud.

*Difuusne B-suurrakklümfoom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) ja follikulaarlümfoom (FL):* Kymriahi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Eakad

*B-rakuline ALL*: Kymriahi ohutus ja efektiivsus neil patsientidel ei ole tõestatud.

*DLBCL ja FL*: üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

### *B-hepatiidi viiruse (HBV), C-hepatiidi viiruse (HCV) ja inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) suhtes seroposiivsed patsiendid*

Puudub kogemus Kymriahi tootmisega patsientidele, kelle test HIV, aktiivse HBV või aktiivse HCV infektsiooni suhtes on positiivne. Nendelt patsientidelt ei võeta leukafereseesi matejali Kymriahi tootmiseks. Enne rakkude kogumist ravimi valmistamiseks tuleb teha HBV, HCV ja HIV skriining vastavalt kliinilisele juhendile.

### Manustamisviis

Kymriahi manustatakse ainult intravenoosselt.

### *Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud inimese vererakke. Tervishoiutöötajad peavad rakendama sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja prille) Kymriahi käsitlemisel, et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet nagu iga inimpäritolu materjali puhul.

### *Ettevalmistus infusiooniks*

Enne Kymriahi infusiooni tuleb kindlaks teha, et patsiendi isik vastab olulistele ainulaadsetele patsiendiandmetele infusioonikotil (-kottidel).

Kymriahi sulatamise ja infusiooni aeg peavad olema koordineeritud. Palun lugege lõigus 6.6 kirjeldatud üksikasju infusioonikoti kontrollimise ja ülessulatamise kohta. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt kinnitada ja kohandada sulatamisega nii, et Kymriah on infundeerimiseks saadaval siis, kui patsient on valmis. Kui Kymriah on toatemperatuurini (20 °C...25 °C) sulanud, manustatakse see infusiooni teel 30 minuti jooksul, et säilitada preparaadi maksimaalne elujõulisus; see aeg hõlmab võimalikku katkestust infusiooni ajal.

### Manustamine

Kymriahit manustatakse intravenoosse infusioonina lateksivaba infusioonisüsteemi kaudu, mis ei sisalda leukotsüütide filtrit, kiirusega ligikaudu 10...20 ml minutis isevoolu teel. Manustada tuleb kogu infusioonikoti (-kottide) sisu. Süsteemi eeltäitmiseks enne infusiooni ja infusioonijärgseks loputamiseks kasutatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Kui kogu Kymriahi maht on infundeeritud, tuleb infusioonikotti loputada 10...30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada võimalikult paljude rakkude manustamine patsiendile.

Kui Kymriahi manustatav maht on  $\leq 20$  ml, võib alternatiivse manustamismeetodina kasutada intravenooset boolust.

Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Arvesse peab võtma lümfotsüütide vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Jälgitavus

Jälgitavuse tagamiseks peab toote nime, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitama 30 aastat.

##### Ravi edasilükkamise põhjused

Kymriahi raviga seotud riskide tõttu tuleb infusioon edasi lükata kuni järgmiste seisundite taandumiseni:

- eelnevat keemiaravist allesolevad rasked kõrvaltoimed (eriti kopsu häired, südame häired või hüpotensioon);
- aktiivne raviga mittekontrollitud infektsioon;
- aktiivne krooniline transplantaat-peremehe-vastu haigus (*graft-versus-host disease*, GVHD);
- leukeemia märkimisväärne kliiniline halvenemine või lümfoomi kiire progressioon pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

##### Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Kymriahiga ravi saavad patsiendid ei tohi doonorina verd, elundeid, kudesid ega rakke loovutada.

##### Aktiivne kesknärvisüsteemi (KNS) leukeemia või lümfoom

Kymriahi kasutamise kogemus patsientidel aktiivse KNS leukeemiaga ja aktiivse KNS lümfoomiga on piiratud. Seetõttu pole Kymriahi riski/kasu suhet nendes rühmades hinnatud.

##### Tsütokiinide vabanemise sündroom

Kymriahi infusiooni järgselt on sagedasti täheldatud tsütokiinide vabanemise sündroomi, sealhulgas surmaga lõppevaid või eluohtlikke juhtumeid (vt lõik 4.8). Peaaegu kõikidel juhtudel tekki tsütokiinide vabanemise sündroom B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanutel 1...10 päeva (avaldumise mediaan 3 päeva) pärast Kymriahi infusiooni, DLBCLiga täiskasvanud patsientidel 1...9 päeva (avaldumise mediaan 3 päeva) pärast Kymriahi infusiooni ning FLiga täiskasvanud patsientidel 1...14 päeva (avaldumise mediaan 4 päeva) pärast Kymriahi infusiooni. Tsütokiinide vabanemise sündroomi taandumise mediaanne aeg oli B-rakulise ALLiga patsientidel 8 päeva, DLBCLiga patsientidel 7 päeva ning FLiga patsientidel 4 päeva.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomite hulka võivad kuuluda kõrge palavik, külmavärinad, lihasvalu, liigesevalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, higistamine, lööve, isutus, väsimus, peavalu, hüpotensioon, hingeldus, tahhüpnöe, hüpoksia ja tahhükardia. Täheldada võib organite düsfunktsiooni, sealhulgas südamepuudulikkust, neerupuudulikkust ja maksakahjustust kaasneva aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) kõrgeks tõusnud aktiivsusega või tõusnud üldise bilirubiinisaldusega. Mõningatel juhtudel võib tsütokiinide vabanemise sündroomi foonil tekkida dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK) madala fibrinogeeni tasemega, kapillaaride lekke sündroom, makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS) ja hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nende kõrvaltoimete nähtude või sümptomite, sealhulgas palaviku suhtes.

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel on raske tsütokiinide vabanemise sündroomi riskitegurid järgmised: suur infusiooneelne kasvajakoomus, kontrollimatu või suurenev kasvajakoomus pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, äge infektsioon ja palaviku või tsütokiinide vabanemise sündroomi varajane teke pärast Kymriahi infusiooni. Leiti, et suur kasvajakoomus enne Kymriahi infusiooni on raske tsütokiinide vabanemise sündroomi riskitegur DLBCLiga täiskasvanud patsientidel.

Enne Kymriahi manustamist B-rakulise ALLiga lastele ja noortele täiskasvanutele tuleb püüda kasvajakoomust kõigiti vähendada ja kontrollida.

Kõigi näidustuste puhul tagada infektsioonide asjakohane profülaktika ja ravi ning kindlustada kõigi olemasolevate infektsioonide täielik paranemine. Infektsioonid võivad tekkida ka tsütokiinide vabanemise sündroomi ajal ja suurendada surmlõppe riski.

#### *Kymriahiga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi*

Tsütokiinide vabanemise sündroomi tuleb ravida üksnes patsiendi kliinilise pildi põhjal ja vastavalt tabelis 1 toodud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi algoritmile. Kymriahiga seotud mõõduka või raske tsütokiinide vabanemise sündroomi korral on manustatud IL-6 vastast ravimit totsilizumabi. Koha peal peab olema olemas ja kättesaadav manustamiseks enne Kymriahi infusiooni üks annus totsilizumabi patsiendi kohta. Ravikeskusel peab olema ligipääs totsilizumabi täiendavatele annustele 8 tunni jooksul. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Eluohtlikes olukordades võib manustada kortikosteroide. Totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamise järgselt jätkub tisageenlekleutseeli levik ja see jääb püsima. Meditsiiniliselt olulise südame düsfunktsiooniga patsiente peab ravima vastavalt kriitilise ravi standarditele ja kaaluda tuleb meetmeid nagu ehkardiograafia. Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistide kasutamine Kymriahiga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks ei ole soovitatav.

**Tabel 1 Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi algoritm**

<b>Tsütokiinide vabanemise sündroomi raskusaste</b>	<b>Sümptomaatiline ravi</b>	<b>Totsilizumab</b>	<b>Kortikosteroidid</b>
Kerged sümptomid, mis vajavad ainult sümptomaatilist ravi, näiteks <ul style="list-style-type: none"> <li>- subfebriilne palavik</li> <li>- väsimus</li> <li>- anoreksia</li> </ul>	Muud põhjused (nt infektsioon) välistada, rakendada sümptomaatilist ravi, näiteks palavikulangetajad, iivelduse ja oksendamise vastased ravimid, valuvaigistid jne. Neutropeenia korral antibiootikumid vastavalt kohalikele juhenditele.	Mitte kasutada	Mitte kasutada
Sümptomid, mis vajavad mõõdukat sekkumist: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kõrge palavik</li> <li>- hüpoksia</li> <li>- kerge hüpotensioon</li> </ul>	Palavikulangetajad, hapnik, intravenoossed vedelikud ja/või väikeses annuses vasopressorid vastavalt vajadusele. Muud organtoksilisust käsitleda vastavalt kohalikele juhenditele.	Kui sümptomaatiline ravi ei toimi, manustada totsilizumabi veenisiseselt ühe tunni jooksul: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 mg/kg (maksimaalne annus 800 mg)</li> <li>- patsiendi kehakaal ≤30 kg: 12 mg/kg</li> </ul>	Kui 12 kuni 18 tunni jooksul pärast esimest totsilizumabi annust ei toimu kliinilist paranemist, või seisund halveneb ükskõik mis ajal, manustada veenisisesi 2 mg/kg metüülprednisolooni (või vastavat) ööpäevas, kuni vasopressoreid ja hapnikku ei ole enam vaja, ning seejärel langetada annust*
Sümptomid, mis vajavad agressiivset sekkumist: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hüpoksia koos suureneva hapnikuvajadusega</li> <li>- hüpotensioon, mis vajab suures annuses vasopressoreid üksikult või kombineerituna</li> </ul>	Kõrgvooluhapnik. Veenisisene vedelikravi ja suures annuses vasopressor(id). Muud organtoksilisust käsitleda vastavalt kohalikele juhenditele.	Kui kliinilist paranemist ei toimu, korrata 8-tunnise intervalliga (maksimaalselt neli annust)*	
Eluohtlikud sümptomid: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ebastabiilne hemodünaamika hoolimata veenisest vedelikravist ja vasopressoritest</li> <li>- respiratoorse distressi süvenemine</li> <li>- kliinilise seisundi kiire halvenemine</li> </ul>	Juhitav hingamine. Veenisisene vedelikravi ja suures annuses vasopressor(id). Muud organtoksilisust käsitleda vastavalt kohalikele juhenditele.		
* Kui totsilizumabi ja steroidide kasutamise järel ei toimu kliinilist paranemist, tuleb kaaluda teisi tsütokiinide ja T-rakkude vastaseid ravimeetodeid vastavalt raviasutuse juhenditele ja avaldatud juhenditele.			

Kasutada võib ka alternatiivseid tsütokiinide vabanemise sündroomi käsitusstrateegiaid vastavalt raviasutuse või akadeemilistele juhenditele.



## Neuroloogilised kõrvaltoimed

Kymriahi manustamisel ilmnevad sagedasti neuroloogilised häired, eriti entsefalopaatia, segadusseisund või deliirium, mis võivad olla rasked või eluohtlikud (vt lõik 4.8). Teised ilmingud olid teadvuse hägustumine, krambihood, afaasia ja kõnehäire. Enamik neuroloogilisi häireid tekkis 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni ja need olid mööduvad. Mediaanne aeg esimeste neuroloogiliste häirete alguseni, mis tekkisid Kymriahi infusiooni järgselt, oli 8 päeva B-rakulise ALLi, 6 päeva DLBCLi ning 9 päeva FLi korral. Mediaanne aeg lahenduseni oli 7 päeva B-rakulise ALLi, 13 päeva DLBCLi ning 2 päeva FLi korral. Neuroloogilised häired võivad avalduda samaaegselt tsütokiinide vabanemise sündroomiga, pärast tsütokiinide vabanemise sündroomi taandumist või tsütokiinide vabanemise sündroomi puudumisel.

Patsiente tuleb neuroloogiliste häirete suhtes jälgida. Neuroloogiliste häirete korral tuleb patsientidel teostada diagnostilisi protseduure ja neid käsitleda põhipatofüsioloogia alusel ja vastavalt kohalikele standardravile.

## Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

Ägeda, raviga mittekонтроllitud infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi Kymriahiga alustada enne infektsiooni paranemist. Enne Kymriahi infusiooni tuleb infektsiooniprofülaktika teostamisel järgida tavajuhendeid, mis põhinevad eelneva immunosupressiooni määral.

Kymriahi infusiooni järgselt on patsientidel sagedasti tekkinud tõsised infektsioonid, sealhulgas eluohtlikud või surmaga lõppevad infektsioonid, mis mõnel juhul on hilise algusega (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude ja sümptomite suhtes ning neid vastavalt ravida. Vajaduse korral tuleb enne Kymriahi ravi ja selle ajal manustada profülaktiliselt antibiootikume ja võtta külvivid. Infektsioonid raskendavad teadaolevalt samaaegse tsütokiinide vabanemise sündroomi kulgu ja ravi. Kesknärvisüsteemi oportunistlike infektsioonide võimalust tuleb kaaluda patsientidel, kellel ilmnevad neuroloogilised kõrvaltoimed ning neid tuleb asjakohaselt diagnostiliselt hinnata.

Kymriahi infusiooni järgselt on patsientidel sagedasti täheldatud febrilset neutropeeniat ja see võib esineda samaaegselt tsütokiinide vabanemise sündroomiga (vt lõik 4.8). Febrilse neutropeenia korral tuleb infektsiooni hinnata ja ravida sobivate laia toimespektriga antibiootikumidega, manustada vedelikke ja muud toetavat ravi, nagu meditsiiniliselt näidustatud.

Patsientidel, kes saavutavad Kymriahi ravi järgselt täieliku remissiooni, võib sellest tingitud madal immunoglobuliinide tase suurendada riski infektsioonide tekkeks. Vastavalt vanusele ja eriomastele standardjuhenditele tuleb olla tähelepanelik infektsiooninähtude ja sümptomite avastamise suhtes.

## Kauakestvad tsütopeniad

Patsientidel võivad tsütopeniad püsida mitmeid nädalaid pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Kymriahi infusiooni ning nende korral tuleb tegutseda vastavalt tavajuhenditele. Enamikel patsientidel, kellel esinesid tsütopeniad 28. päeval pärast Kymriahi ravi, taandusid need 2. või väiksema raskusastmeni kolme (ALLiga ja DLBCLiga lastel) ja kuue (FLiga patsientidel) kuu jooksul pärast ravi. Pikaajalist neutropeeniat on seostatud suurenenud infektsiooniohuga. Müeloidsed kasvufaktorid, eriti granulotsüüte-makrofaage stimuleeriv faktor (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF) võib raskendada tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomeid ja neid ei soovitata manustada esimese 3 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni või kuni tsütokiinide vabanemise sündroomi taandumiseni.

## Sekundaarsed pahaloomulised kasvajak

Kymriahiga ravitud patsientidel võivad välja areneda sekundaarsed pahaloomulised kasvajak või nende vähk võib tagasi tulla. Sekundaarse pahaloomulise kasvaja tekke korral tuleb ettevõttega ühendust võtta, et saada juhiseid testimiseks vajalike patsiendiproovide kogumise kohta.

## Hüpagammaglobulineemia

Patsientidel võivad tekkida hüpagammaglobulineemia ja agammaglobulineemia pärast Kymriahi infusiooni. Pärast Kymriahi ravi tuleb jälgida immunoglobuliinide taset. Madala immunoglobuliinide tasemega patsientidel tuleb rakendada ennetavaid meetmeid nagu ettevaatusabinõusid infektsioonide vältimiseks, antibiootikumprofülaktikat ja immunoglobuliini asendusravi vastavalt vanusele ja tavajuhenditele.

## Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Aeg-ajalt on täheldatud TLSi, mis võib olla raske. Et viia miinimumini TLSi tekkerisk, peavad suurenenud kusihappesisalduse või suure kasvajakoomusega patsiendid enne Kymriahi infusiooni saama allopurinooli või alternatiivset profülaktikat. Jälgida TLSi nähtude ja sümptomite teket ning vajadusel ravida vastavalt tavajuhenditele.

## Samaaegne haigus

Uuringust välistati patsiendid, kelle anamneesis oli aktiivne KNS häire või ebapiisav neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsioon. Need patsiendid on tõenäolisemalt allpool kirjeldatud kõrvaltoimete tagajärgede suhtes tundlikumad ja vajavad eritähelepanu.

## Eelnev tüvirakkude siirdamine

Kymriahi ravi ei ole soovitatav 4 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, sest Kymriahi toime võib GVHD süveneda. Leukaferes Kymriahi tootmiseks tuleb teostada vähemalt 12 nädalat pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

## Seroloogiline testimine

Hetkel puudub kogemus Kymriahi tootmisega patsientidele, kelle test HBV, HCV ja HIV suhtes on positiivne.

Enne rakkude kogumist ravimi valmistamiseks tuleb teha HBV, HCV ja HIV skriining vastavalt kliinilisele juhendile. B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine võib tekkida patsientidel, keda on ravitud B-rakkude vastu suunatud ravimitega ja see võib viia fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surmani.

## Eelnev ravi anti-CD19ga

Kogemus Kymriahiga patsientidel, kes on saanud eelnevalt retseptorile CD19 suunatud ravi, on piiratud. Kymriahit ei soovitata juhul kui patsiendil kordus CD19-negatiivne leukeemia pärast eelnevat CD19-vastast ravi.

## Mõju seroloogilistele testidele

Piiratud ja väikeses ulatuses identse geneetilise informatsiooni tõttu Kymriahi valmistamisel kasutatud lentiviirusvektori ja HIV vahel võivad mõned kasutatavad HIV nukleiinhappe testid (NAT) anda valepositiivse tulemuse.

## Naatriumi- ja kaaliumisisaldus

Ravim sisaldab 24,3 kuni 121,5 mg naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 1 kuni 6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, st põhiliselt kaaliumi-vaba.

## Dekstraan 40 ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO) sisaldus

See ravimpreparaat sisaldab 11 mg dekstraan 40 ja 82,5 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ml kohta. Mõlemad ained võivad põhjustada pärast parenteraalset manustamist anafülaktilist reaktsiooni. Kõiki patsiente peab infusiooniperioodi jooksul hoolikalt jälgima.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tisageenlekleutseeliga ei ole farmakokineetilisi ega –dünaamilisi koostoimete uuringuid läbi viidud. Manustamist koos ainetega, mis inhibeerivad T-rakke, pole ametlikult uuritud. Väikeses annuses steroidide manustamine vastavalt tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi algoritmile ei mõjuta CAR-T rakkude ekspansiooni ja püsivust. Manustamist koos ainetega, mis stimuleerivad T-rakke, pole uuritud ja toime on teadmata.

## Elusvaktsiinid

Immuniseerimise ohutust elusvaktsiinidega Kymriahi ravi ajal või pärast seda pole uuritud. Vaktsineerimine elusvaktsiinidega ei ole soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi alustamist, Kymriahi ravi ajal ja kuni ravijärgse immuunsuse taastumiseni.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne ravi alustamist Kymriahiga tuleb fertiilses eas naistel välistada raseduse võimalus.

Vaata lümfotsüüte vähendava keemiaravi väljakirjutamise teavet, et saada informatsiooni efektiivse kontratseptsiooni vajadusest patsientidel, kes saavad lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

Kokkupuute andmed on ebapiisavad soovituselise kontratseptsiooni kestuse kohta pärast Kymriahi ravi.

### Rasedus

Kymriahi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kymriahiga pole loomkatseid läbi viidud, et hinnata, kas manustamine rasedale naisele võib lootekahjustust põhjustada (vt lõik 5.3). Pole teada, kas Kymriah võib kanduda läbi platsenta lootele ja põhjustada lootetoksilisust, sealhulgas B-rakulist lümfotsütopeeniat. Kymriahit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedaid naisi tuleb informeerida võimalikest ohtudest lootele. Kymriahi ravi järgse rasestumise osas tuleb nõu pidada raviarstiga. Kymriahiga ravi saanud rasedatel võib esineda hüpopogammaglobulineemia. Kymriahiga ravi saanud emade vastsündinud lastel on näidustatud immunoglobuliinide sisalduse määramine.

### Imetamine

Ei ole teada, kas Kymriahi rakud erituvad rinnapiima. Riski rinnatoidul olevale imikule ei saa välistada. Imetavaid emasid tuleb teavitada võimalikust riskist rinnatoidul olevale imikule.

Pärast Kymriahi manustamist tuleb imetamise osas nõu pidada raviarstiga.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed Kymriahi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsetes pole hinnatud Kymriahi toimet meeste ja naiste fertiilsusele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kymriah mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Neuroloogiliste häirete, sealhulgas vaimse seisundi muutuste või krampihooegade tekkevõimaluse tõttu on Kymriahiga ravi saavatel patsientidel infusioonile järgneva 8 nädala jooksul oht teadvus- või koordinatsioonihäirete tekkeks.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutushinnang põhineb kokku 291 (laste ja noorte täiskasvanute B-rakulise ALLiga, DLBCLiga ja FLiga) patsiendi andmetel, kes said Kymriahit kolmes mitmekeskuselises keskses kliinilises uuringus.

##### B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimeid iseloomustati 79 Kymriahi infusiooni saanud patsiendil mitmekeskuselises keskses kliinilises uuringus CCTL019B2202.

Kõige sagedamad mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (77%), infektsioonid (72%), hüpogammaglobulineemia (53%), pürektsia (42%) ja söögiisu vähenemine (38%).

Kõige sagedamad kõrvalekalded hematoloogilistes analüüsides olid vere valgeliblede arvu vähenemine (100%), hemoglobiinisalduse langus (100%), neutrofiilide arvu vähenemine (100%), lümfotsüütide arvu vähenemine (100%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (97%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid kirjeldati 89%-l patsientidest. Kõige sagedam 3. ja 4. raskusastme mittehematoloogiline kõrvaltoime oli tsütokiinide vabanemise sündroom (48%).

Kõige sagedamad 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid vere valgeliblede arvu vähenemine (97%), lümfotsüütide arvu vähenemine (96%), neutrofiilide arvu vähenemine (95%), trombotsüütide arvu vähenemine (77%) ja hemoglobiinisalduse langus (48%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (82% patsientidest) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (51% patsientidest).

##### Difuusne B-suurrakklümfoom

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed iseloomustati 115 Kymriahi infusiooni saanud patsiendil ühes ülemaailmses mitmekeskuselises rahvusvahelises uuringus, st käimasolevas keskses kliinilises uuringus CCTL019C2201.

Kõige sagedamad mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (57%), infektsioonid (58%), pürektsia (35%), kõhulahtisus (31%), iiveldus (29%), väsimus (27%) ja hüpotensioon (25%).

Kõige sagedamad kõrvalekalded hematoloogilistes analüüsides olid lümfotsüütide arvu vähenemine (100%), vere valgeliblede arvu vähenemine (99%), hemoglobiinisalduse langus (99%), neutrofiilide arvu vähenemine (97%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (95%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimetest teatati 88%-l patsientidest. Kõige sagedamad 3. ja 4. raskusastme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid infektsioonid (34%) ja tsütokiinide vabanemise sündroom (23%).

Kõige sagedamad (>25%) 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid lümfotsüütide arvu vähenemine (95%), neutrofiilide arvu vähenemine (82%), vere valgeliblede arvu vähenemine (78%), hemoglobiinisalduse langus (59%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (56%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (82%) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (48%).

#### Folikulaarlümfoom

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed iseloomustati 97 Kymriahi infusiooni saanud patsiendil ühes ülemaailmses mitmekeskuselises rahvusvahelises uuringus, st käimasolevas keskses kliinilises uuringus CCTL019E2202.

Kõige sagedamad mittehematoloogilised kõrvaltoimed (>25%) olid tsütokiinide vabanemise sündroom (50%), infektsioonid (50%) ja peavalu (26%).

Kõige sagedamad kõrvalekalded hematoloogilistes analüüsides olid hemoglobiinisisalduse langus (94%), lümfotsüütide arvu vähenemine (92%), vere valgeliblede arvu vähenemine (91%), neutrofiilide arvu vähenemine (89%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (89%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimetest teatati 75%-l patsientidest. Kõige sagedamad 3. ja 4. raskusastme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid infektsioonid (16%).

Kõige sagedamad (>25%) 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid lümfotsüütide arvu vähenemine (87%), vere valgeliblede arvu vähenemine (74%), neutrofiilide arvu vähenemine (71%), trombotsüütide arvu vähenemine (26%) ja hemoglobiinisisalduse langus (25%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (70%) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (40%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati 79, 115 ja 97 patsiendil käimasolevates keskses kliinilistes uuringutes (CCTL019B2202, CCTL019C2201 ja CCTL019E2202). Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 2) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi, kus kõige sagedamad kõrvaltoimed on toodud esimesena, kasutades järgnevat kokkulepet: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissagedus grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 2 Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid<sup>1)</sup></b>	
Väga sage	Infektsioon – täpsustamata tekitaja, viirusinfektsioonid, bakteriaalsed infektsioonid
Sage	Seeninfektsioonid
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Aneemia, hemorraagia <sup>2)</sup> , febrilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Sage	Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, leukopeenia, pantsütopeenia, koagulopaatia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	B-rakuline aplaasia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom, hüpogammaglobulineemia <sup>3)</sup>
Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon, transplantaat-peremehe-vastu haigus <sup>4)</sup>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüpomagneseemia
Sage	Hüpoalbumineemia <sup>5)</sup> , hüperglükeemia, hüponatreemia, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, tuumori lüüsi sündroom, hüperkaleemia, hüperfosfateemia, hüpernatreemia, hüpermagneseemia, hüperferritineemia <sup>6)</sup> , hüpokaltseemia

<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Sage	Ärevus, deliirium <sup>7)</sup> , unehäire <sup>8)</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Peavalu <sup>9)</sup> , entsefalopaatia <sup>10)</sup>
Sage	Pearinglus <sup>11)</sup> , perifeerne neuropaatia <sup>12)</sup> , treemor <sup>13)</sup> , mootorika häired <sup>14)</sup> , krambihood <sup>15)</sup> , kõnehäire <sup>16)</sup> , neuralgia <sup>17)</sup> , immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom**
Aeg-ajalt	Isheemiline ajuinfarkt, ataksia <sup>18)</sup>
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	Nägemishäired <sup>19)</sup>
<b>Südame häired</b>	
Väga sage	Tahhükardia <sup>20)</sup>
Sage	Südamepuudulikkus <sup>21)</sup> , südameseiskus, kodade virvendus
Aeg-ajalt	Ventrikulaarsed ekstrasüstolid
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Väga sage	Hüpotensioon <sup>22)</sup>
Sage	Tromboos <sup>23)</sup> , kapillaaride lekke sündroom, hüpertensioon
Aeg-ajalt	Õhetus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	Köha <sup>24)</sup> , hingeldus <sup>25)</sup> , hüpoksia
Sage	Suuneelu valu <sup>26)</sup> , kopsuturse <sup>27)</sup> , ninakinnisus, pleuraefusioon, tahhüpnöe, äge respiratoorse distressi sündroom
Aeg-ajalt	Kopsude infiltratsioon
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu <sup>28)</sup>
Sage	Stomatiit, meteorism, suukuivus, astsiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Väga sage	Maksaensüümi aktiivsuse suurenemine <sup>29)</sup>
Sage	Hüperbilirubineemia
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Lööve <sup>30)</sup>
Sage	Sügelus, erüteem, liighigistus, öine higistamine
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Väga sage	Liigesevalu, lihaste ja luustiku valu <sup>31)</sup>
Sage	Lihasevalu
<b>Neeru ja kuseteede häired</b>	
Väga sage	Äge neerukahjustus <sup>32)</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Pürektsia, väsimus <sup>33)</sup> , tursed <sup>34)</sup> , valu <sup>35)</sup>
Sage	Gripitaoline haigus, asteenia, multiorganpuudulikkuse sündroom, külmavärinad
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Lümfotsüütide arvu vähenemine*, vere valgeliblede arvu vähenemine*, hemoglobiinisisalduse vähenemine*, neutrofiilide arvu vähenemine*, trombotsüütide arvu vähenemine*
Sage	Vere bilirubiinisisalduse suurenemine, kaalulangus, seerumi ferritiinisisalduse suurenemine, vere fibrinogeenisisalduse vähenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine, fibriini d-dimeeri tõus, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, protrombiiniaja pikenemine

- 1) Esitletud infektsioonid ja infestatsioonid kajastavad MedDRA HLG (high level group term) termineid.
- 2) Hemorraagia hõlmab: päraku hemorraagia, verevill, veri uriinis, kateetrikoha hemorraagia, ajuverejooks, konjunktiiv hemorraagia, kontusioon, tsüstiidi hemorraagia, kaksteissõrmiksoole haavandi veritsus, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, ninaverejooks, silmakontusioon, seedetrakti verejooks, igemete veritsus, jämesoole veritsus, hemartroos, veriokse, hematoom, hematuuria, verikõha, tugev menstruaalverejooks, ulatuslik peensoole veritsus, veriroe, suuveritsus, limaskestaveritsus, suuõõne verevill, kõhuõõne hemorraagia, täppverevalumid, neeluverejooks, protseduurijärgne hemorraagia, kopsuveritsus, purpur, võrkkesta verejooks, subduraalne hematoom, traumajärgne hematoom, kasvaja hemorraagia, ülemise seedetrakti veritsus ja vaginaalne verejooks.
- 3) Hüpogammaglobulineemia hõlmab: immunoglobuliinide sisalduse vähenemine, immunoglobuliin A sisalduse vähenemine veres, immunoglobuliin G sisalduse vähenemine veres, immunoglobuliin M sisalduse vähenemine veres, immuunpuudulikkus, immuunpuudulikkuse ühine näitaja ja hüpogammaglobulineemia.
- 4) Transplantaat-peremehe-vastu haigus (*Graft-versus-host Disease, GvHD*) hõlmab: GvHD, GvHD seedetraktis, GvHD nahas.
- 5) Hüpoalbumineemia hõlmab: albumiini sisalduse vähenemine veres, hüpoalbumineemia.
- 6) Hüperferritineemia hõlmab: hüperferritineemia, raua sisalduse vähenemine veres.
- 7) Deliirium hõlmab: rahutus, deliirium, hallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, ärrituvus ja rahutus.
- 8) Unehäire hõlmab: unehäire, unetus ja õudusunenäod.
- 9) Peavalu hõlmab: peavalu ja migreen.
- 10) Entsefalopaatia hõlmab: teadvuse hägustumine, vaimse seisundi muutused, automatism, kognitiivsed häired, segasusseisund, tähelepanuhäired, entsefalopaatia, somnolentsus, letargia, mäluhäired, metaboolne entsefalopaatia ja mõtlemishäired.
- 11) Pearinglus hõlmab: pearinglus, minestuseelne seisund ja minestus.
- 12) Perifeerne neuropaatia hõlmab: düsesteesia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, hüperesteesia ja hüpoesteesia.
- 13) Treemor hõlmab: liikumishäire ja treemor.
- 14) Motoorika häired hõlmab: lihasspasmid, lihaste tõmbused, müokloonus ja müopaatia.
- 15) Krambihood hõlmab: krambihood, generaliseerunud toonilis-kloonilised hood ja epileptiline staatus.
- 16) Kõnehäire hõlmab: kõnehäire, düsartria ja afaasia.
- 17) Neuralgia hõlmab: neuralgia ja istmikunärvivalu.
- 18) Ataksia hõlmab: ataksia ja düsmetria.
- 19) Nägemishäired hõlmab: hägune nägemine ja nägemishäired.
- 20) Tahhükardia hõlmab: siinustahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia.
- 21) Südamepuudulikkus hõlmab: südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, kaasasündinud südamepuudulikkus ja parema vatsakese düsfunktsioon.
- 22) Hüpotensioon hõlmab: hüpotensioon ja ortostaatiline hüpotensioon.
- 23) Tromboos hõlmab: süvaveeni tromboos, emboolia, kopsuemboolia, tromboos, õõnesveeni tromboos ja venoosne tromboos.
- 24) Köha hõlmab: köha, produktiivne köha ja ülemiste hingamisteede köha sündroom.
- 25) Düspnoe hõlmab: äge hingamispuudulikkus, düspnoe, ekspiratoorne düspnoe, respiratoorne distress ja hingamispuudulikkus.
- 26) Suuneelu valu hõlmab: suuvalu ja suuneelu valu.
- 27) Kopsuturse hõlmab: äge kopsuturse ja kopsuturse.
- 28) Kõhuvalu hõlmab: kõhuvalu, ülakõhuvalu ja ebamugavustunne kõhus.
- 29) Maksaensüümi aktiivsuse suurenemine hõlmab:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümi aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine.
- 30) Lööve hõlmab: dermatiit, akneformne dermatiit, kontaktdermatiit, lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve ja sügelev lööve.
- 31) Lihaste ja luustiku valu hõlmab: seljavalu, luuvalu, küljevalu, lihaste ja luustiku rinnavalu, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu, mittekardiaalne rinnavalu.

- 32) Äge neerukahjustus hõlmab: äge neerukahjustus, anuuria, asoteemia, normist hälbiv vere kreatiniinisaldus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikus, neerutorukeste düsfunktsioon ja neerutorukeste nekroos.
- 33) Väsimus hõlmab: väsimus ja halb enesetunne.
- 34) Tursed hõlmavad: vedelikupeetus, vedeliku ülekoormus, perifeerne turse, üldine turse, lokaalne turse, näoturse ja perifeerne paistetis.
- 35) Valu hõlmab: valu ja valu jäsemetes.
- \* Esinemissagedus põhineb laboritulemustel. Patsiente võetakse arvesse ainult kõige tõsisema täheldatud raskusastme järgi, mis pärast ravi algust tekkis.
- \*\* Lühendina ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Sümptomid või nähud võivad progresseeruda ja hõlmavad: afaasia, teadvuse taseme muutus, kognitiivsete oskuste kahjustus, motoorne nõrkus, krambihood ja ajuturse.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Tsütokiinide vabanemise sündroom

Laste ja noorte täiskasvanute B-rakulise ALLi käimasolevas kliinilises uuringus (N=79) teatati tsütokiinide vabanemise sündroomist 77%-l patsientidest (48% 3. või 4. raskusaste). 30 päeva jooksul pärast tisageenlekleutseeli infusiooni tekkis kaks surmajuhtu, sealhulgas üks patsient, kes suri progresseeruva leukeemia tõttu võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi olukorras, ja üks patsient, kes suri intrakraniaalse hemorraagia tõttu, mis tekkis pärast taandunud tsütokiinide vabanemise sündroomi, abdominaalset suletusrõhu-sündroomi, koagulopaatiat ja neerupuudulikkust.

DLBCLi käimasolevas kliinilises uuringus (N=115) teatati tsütokiinide vabanemise sündroomist 57%-l patsientidest (23% 3. või 4. raskusaste).

FLi käimasolevas kliinilises uuringus (N=97) teatati tsütokiinide vabanemise sündroomist 50%-l patsientidest. 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimetest ei teatatud.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi hinnati laste ja noorte täiskasvanute B-rakulise ALLi ja DLBCLi uuringutes Penni kriteeriumide alusel järgnevalt: 1. raskusaste: kerged reaktsioonid, reaktsioonid, mis vajavad toetavat ravi; 2. raskusaste: mõõdukad reaktsioonid, reaktsioonid, mis vajavad intravenooset ravi; 3. raskusaste: rasked reaktsioonid, reaktsioonid, mis vajavad väikeses annuses vasopressorite manustamist või lisahapnikku; 4. raskusaste: eluohtlikud reaktsioonid, need, mis vajavad suures annuses vasopressorite manustamist või intubatsiooni; 5. raskusaste: surm.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi hinnati FLi uuringus Lee kriteeriumide alusel järgnevalt: 1. raskusaste: kerged üldreaktsioonid, mis vajavad sümptomaatilist ravi; 2. raskusaste: sümptomid, mis nõuavad mõõdukat sekkumist, nagu madalvoolu hapnikravi või väikeses annuses vasopressori manustamist; 3. raskusaste: sümptomid, mis nõuavad agressiivset sekkumist, nagu kõrgvoolu hapnikravi ja suures annuses vasopressori manustamist; 4. raskusaste: eluohtlikud reaktsioonid, mis vajavad intubatsiooni; 5. raskusaste: surm.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi vt lõik 4.4 ja tabel 1.

#### Infektsioonid ja febriline neutropeenia

Rasked infektsioonid (3. ja suurem raskusaste), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga, tekkisid Kymriahi infusiooni järgselt 48%-l B-rakulise ALLiga patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 73% (täpsustamata 57%, viirusinfektsioonid 38%, bakteriaalsed infektsioonid 27% ja seeninfektsioonid 15%) (vt lõik 4.4). 43%-l patsientidest tekkis mis tahes tüüpi infektsioon 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni.

Rasked infektsioonid (3. ja suurem raskusaste), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga, tekkisid Kymriahi infusiooni järgselt 34%-l DLBCLiga patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 58% (täpsustamata 48%, bakteriaalsed infektsioonid 15%, seeninfektsioonid 11% ja viirusinfektsioonid 11%) (vt lõik 4.4). 37%-l patsientidest tekkis mis tahes tüüpi infektsioon 8 nädala jooksul.



Rasked infektsioonid (3. ja 4. raskusaste) tekkisid 16%-l FLi patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 50% (täpsustamata 36%, viirusinfektsioonid 17%, bakteriaalsed infektsioonid 6% ja seeninfektsioonid 2%) (vt lõik 4.4). 19%-l patsientidest tekkis mis tahes tüüpi infektsioon 8 nädala jooksul.

Rasket febrilset neutropeeniat (3. või 4. raskusaste) täheldati 34%-l B-rakulise ALLiga lastest ja noortest täiskasvanud patsientidest, 17%-l DLBCLiga patsientidest ning 12%-l FLi patsientidest. Febrilse neutropeenia ravi enne ja pärast Kymriahi infusiooni vt lõik 4.4.

#### Kauakestvad tsütopeeniad

Tsütopeeniad on eelnevate keemiaravide ja Kymriahi ravi tõttu väga sagedad.

Kõikidel B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel esines mingil ajal pärast Kymriahi infusiooni 3. või 4. raskusastme tsütopeenia. Laboratoorsete leidudega tuvastatud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniad, mis ei taandunud 28. päevaks pärast Kymriahi infusiooni, hõlmasid vere valgeliblede (57%), neutrofiilide (54%), lümfotsüütide (44%) ja trombotsüütide (42%) arvu vähenemist ja hemoglobiinisalduse langust (13%).

Kõikidel DLBCLiga täiskasvanud patsientidel esines mingil ajal pärast Kymriahi infusiooni 3. ja 4. raskusastme tsütopeenia. Laboratoorsete leidudega tuvastatud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniad, mis ei taandunud 28. päevaks, hõlmasid trombotsüütide (39%), lümfotsüütide (29%), neutrofiilide (25%) ja vere valgeliblede (21%) arvu vähenemist ja hemoglobiinisalduse langust (14%).

99%-l FLiga täiskasvanud patsientidel esines mingil ajal pärast Kymriahi infusiooni 3. ja 4. raskusastme tsütopeenia. Laboratoorsete leidudega tuvastatud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniad, mis ei taandunud 28. päevaks, hõlmasid lümfotsüütide (23%), trombotsüütide (17%), neutrofiilide (16%) ja vere valgeliblede (13%) arvu vähenemist ja hemoglobiinisalduse langust (3%).

#### Neuroloogilised kõrvaltoimed

Enamik neurotoksilisi häireid tekkis 8 nädala jooksul pärast infusiooni ja need olid mööduvad.

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel tekkisid entsefalopaatia ja/või deliiriumi ilmingud 39%-l patsientidest (13% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni. DLBCLiga patsientidel tekkisid entsefalopaatia ja/või deliiriumi ilmingud 20%-l patsientidest (11% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni. FLiga patsientidel tekkisid need 9%-l patsientidest (1% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni. Neurotoksilistest häiretest tekkis immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS) 4%-l patsientidest (1% 3. või 4. raskusaste), kõik juhud 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni.

#### Hüpopogammaglobulineemia

Hüpopogammaglobulineemiast teavitati 53%-l patsientidest, keda raviti Kymriahiga r/r ALLi suhtes, 17%-l patsientidest r/r DLBCLiga ning 17%-l patsientidest r/r FLiga.

Kymriahiga ravi saavatel naistel võib olla hüpopogammaglobulineemia. Kymriahiga ravi saanud emade vastsündinutel tuleb hinnata immunoglobuliinide taset veres.

#### Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes määrati tisageenlekleutseeli humoraalse immunogeensususe mõõtmiseks hiirevastaseid CAR19 antikehi (anti-mCAR19) seerumis enne ja pärast manustamist. Enamikul patsientidest oli annuse-eelne anti-mCAR19 antikehade leid positiivne lastel ja noortel täiskasvanud ALLiga patsientidel (B2202, 91,1%), täiskasvanud DLBCLiga patsientidel (C2201, 93,9%) ning täiskasvanud FLiga patsientidel (E2202, 66,0%).

Ravitekkelisi anti-mCAR19 antikehasid täheldati 40,5%-l lastel ja noortel täiskasvanud ALLiga patsientidel, 8,7%-l täiskasvanud DLBCLiga patsientidel ning 28,7%-l täiskasvanud FLiga patsientidel. Olemasolevad ja ravitekkelised antikehad ei olnud seotud mõjuga kliinilisele ravivastusele, samuti ei mõjutanud need tisageenlekleutseeli ekspansiooni ja püsivust. Puuduvad tõendid selle kohta, et olemasolevad ja ravitekkelised anti-mCAR19 antikehad Kymriahi ohutust või efektiivsust mõjutaksid.

T-rakulist immuunvastust ei täheldatud lastel ja noortel täiskasvanud B-rakulise ALLiga, täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse DLBCLiga patsientidel ning täiskasvanud FLiga patsientidel.

#### Turuletulekujärgne kogemus

Teavet järgmistest kõrvaltoimetest on saadud turuletulekujärgselt spontaansetest kõrvaltoimeteatistest, erialakirjanduses avaldatud juhtudest, laiendatud juurdepääsuga programmide ja muudest, kui ravimi registreerimiseks läbiviidud uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole alati võimalik usaldusväärset nende esinemissagedust hinnata või kinnitada põhjuslikku seost tisageenlekleutseeliga.

Teadmata sagedusega: anafülaktiline reaktsioon/infusiooniga seotud reaktsioon, neurotoksilisus.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ei kohaldata.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakvastased ained, ATC-kood: L01XX71.

#### Toimemehhanism

Tisageenlekleutseel on autoloogne immunotsellulaarne vähiravi, mis hõlmab patsiendi enda T-rakkude reprogrammeerimist kimäärset antigeeniretseptorit (CAR) kodeeriva transgeeniga, et tuvastada ja hävitada CD19 ekspresseerivad rakud. CAR sisaldab hiire üheahelalist antikeha fragmenti, mis tunneb ära CD19 ning mis on liidetud 4-1BB (CD137) ja CD3 dzeeta intratsellulaarsete signaaliülekanne domeenidega. CD3 dzeeta komponent on vajalik T-rakkude aktivatsiooni ja kasvajakvastase aktiivsuse käivitamiseks, samal ajal kui 4-1BB suurendab tisageenlekleutseeli ekspansiooni ja püsivust. Seondudes CD19 ekspresseerivate rakkudega, edastab CAR signaali, mis soodustab T-rakkude ekspansiooni ja tisageenlekleutseeli püsivust.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Äge lümfoblastne leukeemia (ALL)

Ühes keskses (B2202, N=79) ja kahes toetavas (B2205J, N=64 ja B2101J, N=60) avatud ühe rühmaga I/II faasi uuringus (kokku 203 patsienti vanuses kuni 25 aastat, kaasa arvatud) hinnati Kymriahi ravi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Enne uuringuga liitumist või selle ajal koguti kõigilt patsientidelt leukafereseesi produktid ja need külmsäilitati.

Keskne uuring B2202 (ELIANA) on mitmekeskuseline ühe rühmaga II faasi uuring r/r B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Uuringusse kaasatud 97-st patsiendist 79 said Kymriahi infusiooni; 8 patsiendile (8%) ei saanud Kymriahit valmistada; katkestamise põhjused enne Kymriahi infusiooni olid surm (n=7; 7%) või kõrvaltoimed (n=3; 3%), mis tekkisid kliinilises uuringus Kymriahi valmistamist oodates. Uuringuaegse jälgimise kestuse mediaan, defineeritud kui aeg Kymriahi infusioonist jälgimise lõpetamise või katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist oli 16,0 kuud (vahemik: 0,4...34,4). Mediaanne aeg Kymriahi infusioonist kuni andmete kogumise lõpetamiseni oli 24,2 kuud (vahemik: 4,5...35,1). Uuring kestab edasi.

Põhiline teave uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsientide algandmete kohta on toodud tabelis 3. Enamik patsientidest (69/79, 87%) sai Kymriahit oodates sildamisravi. Kokku 76 patsienti 79-st (96%) Kymriahi infusiooni saanud patsiendist said pärast uuringuga liitumist ja enne Kymriahi üksikannuse infusiooni ka lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (vt lõik 4.2 tingimusi lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks).

**Tabel 3 Uuring B2202: uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsiendirühmade algandmed**

	<b>Uuringusse kaasatud N=97 n (%)</b>	<b>Infusiooni saanud N=79 n (%)</b>
<b>Vanus (aastad)</b>		
Keskmine (standardhälve)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediaan (minimaalne - maksimaalne)	11 (3...27)	11 (3...24)
<b>Vanuserühm (aastad) - n (%)</b>		
<10 aastat	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 aastat ja <18 aasta	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 aastat	17 (17,5)	14 (17,7)
<b>Sugu - n (%)</b>		
Mehed	54 (55,7)	45 (57,0)
Naised	43 (44,3)	34 (43,0)
<b>Haigusseisund - n (%)</b>		
Primaarne refraktaarne <sup>1</sup>	8 (8,2)	6 (7,6)
Haiguse retsidiiv <sup>2</sup>	89 (91,8)	73 (92,4)
<b>Eelnev tüviraku siirdamine - n (%)</b>		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)

<sup>1</sup>Primaarne refraktaarne: morfoloogilise täieliku remissiooni puudumine enne uuringut;  
<sup>2</sup>Haiguse retsidiiv: vähemalt üks retsidiiv enne uuringut

Efektiivsuse hindamiseks oli kasutusel esmane tulemusnäitaja, milleks oli üldine remissiooni määr (*overall remission rate*, ORR), mis hõlmas parimat üldist ravivastust kui täielikku remissiooni (*complete remission*, CR) või täielikku remissiooni mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega (*complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) 3 kuu jooksul pärast infusiooni, mille määras kindlaks sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee*, IRC). Efektiivsuse hindamiseks kasutati ka teiseseid tulemusnäitajaid, mis hõlmasid remissiooni kestust (*duration of remission*, DOR) ja CR või CRi saavutanud patsientide protsenti, kellel oli voolutsütomeetria abil määratud minimaalne jääkhaigus (*minimal residual disease*, MRD) <0,01% (MRD-negatiivsed). Selle uuringu efektiivsustulemused on toodud tabelis 4. ORR oli järjepidev kõigi alarühmade lõikes. Kaheksale patsiendile (10,1%), kes saavutasid Kymriahi infusiooni järgselt CR/CRi, tehti remissioonis olles hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine ning nendest kuuele patsiendile (7,6%) oli võimalik siirdamine teha esimese kuue infusioonijärgse kuu jooksul remissioonis olles. Kymriahit manustati kvalifitseeritud Kymriahi ravikeskuses statsionaarselt ja ambulatoorselt.

**Tabel 4 Uuring B2202: efektiivsustulemused retsidiveerunud/refraktaarse B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel**

<b>Esmane tulemusnäitaja</b>	<b>Uuringusse kaasatud patsiendid N=97</b>	<b>Infusiooni saanud patsiendid N=79</b>
<b>Üldine remissiooni määr (ORR)<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95% CI	<b>65 (67,0)</b> (56,7; 76,2) p<0,0001	<b>65 (82,3)</b> (72,1; 90,0) p<0,0001
CR <sup>3</sup> , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi <sup>4</sup> , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
<b>Põhiline teisene tulemusnäitaja</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
CR või CRi MRD-negatiivse lüüdigiga <sup>5,6</sup> , n (%) 95% CI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
<b>Remissiooni kestus (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=65</b>	<b>N=65</b>
% juhtumivaba elulemuse tõenäosus 12. kuul	66,3	66,3
% juhtumivaba elulemuse tõenäosus 18. kuul	66,3	66,3
Mediaan (kuud) (95% CI)	Saavutamata (20,0; NE <sup>9</sup> )	Saavutamata (20,0; NE)
<b>Muu teisene tulemusnäitaja</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
<b>Üldine elulemus (OS)<sup>8</sup></b>		
% elulemuse tõenäosus 12. kuul	69,8	76,4
% elulemuse tõenäosus 24. kuul	56,9	66,3
Mediaan (kuud) (95% CI)	Saavutamata (19,4; NE)	Saavutamata (28,2; NE)
<sup>1</sup>	Remissioon peab püsima vähemalt 28 päeva ilma retsidiveerumise kliiniliste tunnusteta.	
<sup>2</sup>	Nominaalne ühepoolne täpne p-väärtus H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20% põhjal	
<sup>3</sup>	Täielikku remissiooni (CR) määratleti kui <5% blaste lüüdis, tsirkuleerivaid blaste veres peab olema <1%, puuduvad ekstramedullaarse haiguse tunnused ning toimub perifeerse vere rakkude arvu täielik taastumine (trombotsüütide arv >100 000/μl ja neutrofiilide absoluutarv [ANC] >1000/μl) ilma vereülekangeta.	
<sup>4</sup>	Täielikku remissiooni mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega (CRi) määratleti kui <5% blaste lüüdis, tsirkuleerivaid blaste veres peab olema <1%, puuduvad ekstramedullaarse haiguse tunnused ning ei toimu perifeerse vere rakkude arvu täielikku taastumist vereülekangetega ilma.	
<sup>5</sup>	MRD (minimaalne jääkhaigus) negatiivsus oli defineeritud kui voolutsütomeetria abil määratud MRD <0,01%.	
<sup>6</sup>	Nominaalne ühepoolne täpne p-väärtus H0: MRD-negatiivse remissiooni määr ≤15% vs. Ha: >15% põhjal.	
<sup>7</sup>	DORi määratleti kui ajavahemikku CR või CRi saavutamisest kuni retsidiveerumise või surmani põhihaiguse tõttu, ükskõik saabus varem (N=65).	
<sup>8</sup>	OSi määratleti infusiooni saanud patsientidel kui ajavahemikku Kymriahi infusiooni päevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani ja uuringusse kaasatud patsientidel uuringusse kaasamise kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani.	
<sup>9</sup>	Mittehinnatav	

Terviseiga seotud elukvaliteedi (*health-related quality of life*, HRQoL) hindamiseks olid kasutusel PedsQL ja EQ-5D küsimustikud, mida täitsid 8-aastased ja vanemad patsiendid (n=61). Ravile reageerinud patsientide (n=51) seas oli PedsQL üldskoori keskmine muutus (*standard deviation*, SD) võrreldes algväärtusega 3. kuul 13,1 (13,45), 6. kuul 15,4 (16,81) ja 12. kuul 25,0 (19,09) ning EQ-5D VAS skoori keskmine muutus võrreldes algväärtusega 3. kuul 16,0 (16,45), 6. kuul 15,3 (18,33) ja 12. kuul 21,7 (17,14), mis näitab HRQoL-i üldist kliiniliselt olulist paranemist pärast Kymriahi infusiooni.

Toetav uuring B2205J (ENSIGN) oli mitmekeskuseline ühe rühmaga II faasi uuring r/r B-rakulise ALLiga lastele ja noortele täiskasvanud patsientidele. Sellel uuringul oli sama ülesehitus ja kaasati samad patsiendirühmad, mis keskse uuringus B2202. Peamiseks erinevuseks kahe uuringu vahel oli esmase tulemusnäitaja ORR definitsioon, mida uuringus B2205J hinnati kuue kuu jooksul pärast Kymriahi infusiooni ning toetavas uuringus kolme kuu jooksul. 75 kaasatud patsiendist said 64 Kymriahi infusiooni, viiele patsiendile (6,7%) ei olnud võimalik Kymriahi valmistada ning kuus patsienti (8,0%) surid Kymriahi infusiooni valmistamise ootel, olles juba kaasatud kliinilisse uuringusse. Uuringuaegse jälgimise kestuse mediaan lõppanalüüsis, defineeritud kui aeg Kymriahi infusioonist jälgimise lõpetamise või katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist oli 12,2 kuud (vahemik: 0,4...49,3). Mediaanne aeg Kymriahi infusioonist kuni andmete kogumise lõpetamiseni oli 31,7 kuud (vahemik: 17,6...56,0).

Infusiooni saanud patsientide vanuse mediaan oli 12,5 aastat (vahemikus 3...25), 34 (53,1%) olid nais- ja 30 (46,9%) meessoost, 10,9%-l oli esmane refraktaarne haigus, 89,1%-l oli haiguse ägenemine ning 43,8%-l patsientidest oli tehtud vähemalt üks eelnev hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine. Algandmed, nagu vanus (vanuse mediaan 13,0 aastat, vahemik: 3...25), sugu (46,7% nais- ja 53,3% meessoost), esmane refraktaarsus (10,7%) ja eelnev siirdamine anamneesis (42,7%), olid uuringusse kaasatud patsientidel sarnased. Enamusele Kymriahi infusiooni saanud patsientidest (57/64, 89,1%) manustati sildavat keemiaravi. 60 patsiendile 64-st (93,8%) manustati lümfotsüüte vähendavat keemiaravi uuringusse kaasamise järel ja enne Kymriahi üksikannuse infusiooni.

Efektiivsust hinnati esmase tulemusnäitaja - üldise remissiooni määra (*overall remission rate*, ORR) põhjal, mis hõlmas parimat täielikku ravivastust kui CR või CRi, mis püsis vähemalt 28 päeva kuue kuu jooksul infusiooni järel, mille määras kindlaks IRC ja ka teiseste tulemusnäitajate põhjal, nagu DOR, patsientide arv, kes saavutasid CR või CRi MRD-negatiivse haigusega ning OS. Infusiooni saanute hulgas ilmnes ORR 45-1 (70,3%) patsiendil (59,4% CR ja 10,9% CRi). 43-1 (67,2%) patsiendil teatati CR/CRi määra ja MRD negatiivsest luuüdist. DOR mediaani ei saavutatud, 12. kuul oli sündmuste puudumise tõenäosus 70,5%. 24. kuul oli elulemuse tõenäosus 54,7% ning OS mediaan oli 29,9 (95% CI: 15,1, 42,4) kuud. OS tulemusi kinnitati uuendatud OS analüüsil (s.t. OS mediaan 29,9 kuud [95% CI: 15,2, määramata] koos 24-kuulise elulemuse tõenäosusega 57,6%; jälgimisel leitud OS mediaaniga 25,9 kuud); see analüüs hõlmas patsiente, kes olid üle viidud eraldiseisvasse pikaajalisse jälgimisuuringusse. Seitsmel patsiendil (10,9%), kes saavutasid CR/CRi Kymriahi infusiooni järgselt, toimus hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine uuringu ajal remissioonis olles; nendest viiele patsiendile (7,8%) oli võimalik siirdamine teha esimese kuue infusioonijärgse kuu jooksul remissioonis olles. Kaasatud patsientide (n=75) efektiivsusnäitajatest ilmneb 60,0% ORR (50,7% CR ja 9,3% CRi; 57,3% MRD-negatiivse luuüdi korral). Teatatud üldine elulemus uuringusse kaasatud rühmas vastab infusiooni saanud rühmale.

#### *Patsientide erirühmad*

Eri vanuseliste alarühmade vahel ei täheldatud erinevusi efektiivsuses ega ohutuses.

#### *Patsiendid aktiivse KNSi leukeemiaga*

Neljast aktiivse KNSi leukeemiaga (s.o. KNS-3) patsiendist, kes olid hõlmatud uuringusse B2101J, koges kolm tsütokiinide vabanemise sündroomi (raskusaste 2...4) ja mööduvaid neuroloogilisi häireid (raskusaste 1...3), mis lahenesid 1...3 kuu jooksul pärast infusiooni saamist. Üks patsient suri haiguse progresseerumise tõttu ja ülejäänud kolm patsienti saavutasid CR või CRi ja püsid elus 1,5...2 aastat pärast infusiooni.

#### *Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL)*

Avatud keskse ühe rühmaga uuringus hinnati Kymriahi ravi ohutust ja efektiivsust retsidiiveerunud või refraktaarse (r/r) difuusse B-suurrakklümfoomiga (DLBCL) täiskasvanud patsientidel, kes said  $\geq 2$  süsteemset keemiaravi, sealhulgas rituksimabi ja antratsükliini, või kellel tekkis retsidiiv pärast autoloogset hematopoeetilist tüviraku transplantatsiooni (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Uuringusse C2201 ei kaasatud T-rakkude/histiotsüütide rohke B-suurrakklümfoomiga, primaarse naha B-suurrakklümfoomiga, primaarse keskseinandi B-suurrakklümfoomiga, EBV-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomiga eakatel, Richteri transformatsiooniga ja Burkitti lümfoomiga patsiente.

Keskne uuring C2201 (JULIET) on mitmekeskseline ühe rühmaga II faasi uuring retsiveerunud või refraktaarse DLBCLiga täiskasvanud patsientidel. 167-st uuringusse kaasatud patsiendist 115 said Kymriahi infusiooni. Ligikaudu 31% patsientidest lõpetas uuringu enne Kymriahi infusiooni. 13 patsiendile (8%) ei saanud Kymriahit valmistada. Teised lõpetamise põhjused enne Kymriahi infusiooni olid surm (n=16; 10%), arsti otsus/põhihaiguse süvenemine (n=16; 10%), patsiendi otsus (n=2; 1%), kõrvalekalle protokollist (n=1; 1%) või kõrvaltoimed (n=4; 2%), mis tekkisid kliinilises uuringus Kymriahi valmistamist oodates. Uuringuaegse jälgimise kestuse mediaan, defineeritud kui aeg Kymriahi infusioonist jälgimise lõpetamise või katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist oli 7,7 kuud (vahemik: 0,4...50,0). Mediaanne aeg Kymriahi infusioonist kuni andmete kogumise lõpetamiseni oli 40,3 kuud (vahemik: 24,0...52,6). Uuring kestab edasi.

Põhiline teave uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsientide algandmete kohta on toodud tabelis 5. Enne uuringuga liitumist või selle ajal koguti kõigilt patsientidelt leukafereesi algmaterjal, mis külmsäilitati. Enamik patsiente (103/115, 90%) said haiguse stabiliseerimiseks sildamist (*bridging*). Sildamise tüüp ja kestus otsustati arsti äranägemise järgi. 107 patsienti 115-st (93%) said enne Kymriahi infusiooni lümfotsüüte vähendavat keemiaravi. Kymriahit manustati üksikannusena ( $0,6...6,0 \times 10^8$  CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) intravenoosse infusiooni teel kvalifitseeritud Kymriahi ravikeskuses statsionaarselt ja ambulatoorselt.

**Tabel 5 Uuring C2201: uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsiendirühmade algandmed**

	<b>Uuringusse kaasatud N=167 n (%)</b>	<b>Infusiooni saanud N=115 n (%)</b>
<b>Vanus (aastad)</b>		
Keskmine (standardhälve)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediaan (minimaalne – maksimaalne)	58 (22...76)	56 (22...76)
<b>Vanuserühm (aastad) - n (%)</b>		
<65 aasta	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 aasta	47 (28,1)	26 (22,6)
<b>Sugu - n (%)</b>		
Mehed	105 (62,9)	71 (61,7)
Naised	62 (37,1)	44 (38,3)
<b>Eelnev hematopoeetiline tüviraku siirik – n (%)</b>		
Ei	93 (55,7)	59 (51,3)
Jah	74 (44,3)	56 (48,7)
<b>III/IV haigusfaas uuringu alguses - n (%)</b>		
Ei	36 (21,6)	27 (23,5)
Jah	131 (78,4)	88 (76,5)
<b>Eelnevate kasvjavastaste ravide arv – n (%)</b>		
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)
<b>Haigusseisund - n (%)</b>		
Refraktaarne viimase süsteemse raviga	98 (58,7)	63 (54,8)
Retsidiiv viimase süsteemse raviga	69 (41,3)	52 (45,2)

Kymriahi efektiivsust hinnati esmase tulemusnäitaja- parim üldine ravivastuse määr (*overall response rate, ORR*)- põhjal. See hõlmas täielikku ravivastust (*complete response, CR*) ja osalist ravivastust (*partial response, PR*) ja selle määras kindlaks sõltumatu hindamiskogu (IRC) koos teisest tulemusnäitajatega, sealhulgas ravivastuse kestus (tabel 6).

**Tabel 6 Uuring C2201: efektiivsustulemused retsidiiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomiga (DLBCL) täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi**

	<b>Uuringusse kaasatud patsiendid N=167</b>	<b>Infusiooni saanud patsiendid N=115</b>
<b>Esmane tulemusnäitaja<sup>1</sup></b>	<b>N=147</b>	<b>N=99</b>
<b>Üldine ravivastuse määr (ORR) (CR+PR)<sup>2</sup>, n (%)</b> 95% CI	<b>54 (36,7)</b> (28,9; 45,1)	<b>54 (54,5)</b> (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
<b>Ravivastus 3. kuul</b>	<b>N=147</b>	<b>N=99</b>
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
<b>Ravivastus 6. kuul</b>	<b>N=147</b>	<b>N=99</b>
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
<b>Ravivastuse kestus (DOR)<sup>3</sup></b>	<b>N=54</b>	<b>N=54</b>
Mediaan (kuud) (95% CI)	Saavutamata (10,0; NE <sup>5</sup> )	Saavutamata (10,0; NE <sup>5</sup> )
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 12. kuul	63,4	63,4
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 18. kuul	63,4	63,4
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 24. kuul	60,8	60,8
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 30. kuul	60,8	60,8
<b>Muud teised tulemusnäitajad</b>	<b>N=167</b>	<b>N=115</b>
<b>Üldine elulemus (OS)<sup>4</sup></b>		
% elulemuse tõenäosus 12. kuul	41,0	48,2
% elulemuse tõenäosus 24. kuul	33,3	40,4
% elulemuse tõenäosus 36. kuul	29,0	36,2
Mediaan (kuud) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
<sup>1</sup>	Esmast tulemusnäitajat analüüsiti kõigil patsientidel, kellele manustati Kymriahit Novartise US rajatises.	
<sup>2</sup>	ORR on CRi või PRi saavutanud parima üldise ravivastusega (BOR, <i>Best Overall Response</i> ) patsientide osakaal Lugano hindamiskriteeriumi põhjal (Chelson 2014); infusiooni mitte saanud patsiendid määrati rühma BOR=Teadmata (s.o. ravile mitte alluv).	
<sup>3</sup>	DORi määratleti kui ajavahemikku CRi või PRi saavutamisest kuni retsidiivi või DLBCList tingitud surma tekkeni (ükskõik kumb saabub esimesena).	
<sup>4</sup>	OSi määratleti kui aega Kymriahi infusiooni kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani (N=115) ja aega uuringusse kaasatud patsientidel uuringusse kaasamise kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani (N=167).	
<sup>5</sup>	Mittehinnatav.	

41-st patsiendist, kes saavutas CR, oli 16-l patsiendil esmane üldine ravivastus PR, mis arenes aja jooksul CRni; enamik patsiente (13/16) saavutas ülemineku PRst CRni 6 kuu jooksul pärast tisageenlekleutseeli infusiooni. ORR oli järjepidev kõigi alarühmade lõikes.

### Folikulaarlümfoom

Avatud mitmekeskuselises ühe rühmaga II faasi uuringus (E2202, N=97) hinnati Kymriahi ravi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) follikulaarlümfoomiga (FL) täiskasvanud patsientidel.

Keskne uuring E2202 (ELARA) hõlmas patsiente, kelle FL oli refraktaarne või retsidiveerunud 6 kuu jooksul pärast teise või hilisema süsteemse ravi lõpetamist (k.a. anti-CD20-antikeha ja alküleeriv aine), retsidiveerunud anti-CD20-antikeha säilitusravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda vähemalt kahe ravi järel, või retsidiveerunud pärast autoloogset hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist (HSCT). Uuringust jäid eemale ägeda või raske infektsiooniga patsiendid ning patsiendid transformeerunud lümfoomi või teiste agressiivsete lümfoomidega, sealhulgas 3b.raskusastmega FL, eelneva allogeense HSCT patsiendid ning kesknärvisüsteemi aktiivse haaratusega patsiendid.

98-st uuringusse hõlmatud ja leukafereesi läbi teinud patsiendist 97 patsienti said Kymriahi infusiooni. Üks patsient saavutas enne infusiooni täieliku ravivastuse, mis on omistatav viimasele ravi enne infusiooni, ning raviarsti otsusel eemaldati ta uuringust. Patsientidelt enne uuringut või uuringusse sisenemisel leukafereesi käigus kogutud komponendid suunati külmsäilitusse. Kymriahit manustati kõigile uuringus osalenud patsientidele. Uuringu mediaanne jälgimisaeg, määratletud kui periood Kymriahi infusiooni manustamisest kuni jälgimise lõpetamise või jälgimise katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist, oli 18,6 kuud (vahemik 1,8...29,9). Mediaanne aeg Kymriahi infusiooni manustamisest andmete kogumise lõpetamiseni oli 20,8 kuud (vahemik: 14,4...29,9). Uuring veel kestab.

97-st Kymriahi infusiooni saanud patsiendist oli 94-l uuringueelselt mõõdetav haigus vastavalt sõltumatule hindamiskogule (*Independent Review Committee, IRC*) ning nende andmed on koondatud efektiivsusanalüüsi andmekogumisse (*efficacy analysis set, EAS*).

Tabelis 7 on toodud uuringueelsed andmed uuringusse hõlmatud patsientide ja EAS kohta. Ligikaudu pooled (44/94; 47%) patsientidest said sildavat ravi haiguse stabiliseerimiseks leukafereesi ja Kymriahi infusiooni vahelises perioodis; kõik patsiendid said lümfotsüüte vähendavat keemiaravi. Kymriahit manustati üksikannuse veenisisesse infusioonina kvalifitseeritud ravikeskuses patsientidele, kes olid sel ajal hospitaliseeritud või said ravi Kymriahiga päevaravis (18%),



**Tabel 7 Uuring E2202: Uuringueelsed andmed uuringusse hõlmatud ja EAS patsiendipopulatsioonide kohta**

	<b>Uuringusse kaasatud N=98 n (%)</b>	<b>EAS* N=94 n (%)</b>
<b>Vanus (aastad)</b>		
Keskmine (standardhälve)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediaan (minimaalne – maksimaalne)	57,5 (29...73)	57,0 (29...73)
<b>Vanuse kategooria (aastad) – n (%)</b>		
<65 aastat	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 aastat	24 (24,5)	24 (25,5)
<b>Sugu – n (%)</b>		
Mehed	65 (66,3)	64 (68,1)
Naised	33 (33,7)	30 (31,9)
<b>III...IV staadiumi haigus uuringu alguses – n (%)</b>	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Kõrge FLIPI skoor<sup>1</sup> – n (%)</b>	59 (60,2)	57 (60,6)
<b>Massiivne haigus uuringueelselt<sup>2</sup> – n (%)</b>	62 (63,3)	61 (64,9)
<b>Eelnevate kasvjavastaste ravide arv – n (%)</b>		
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)
Mediaan (minimaalne – maksimaalne)	4,0 (2,0...3,0)	4,0 (2,0...13,0)
<b>Haiguse staatus – n (%)</b>		
Refraktaarne viimasele ravile	76 (77,6)	74 (78,7)
Retsidiveerunud viimase ravi järgselt	17 (17,3)	17 (18,1)
<b>Topeltrefraktaarsus<sup>3</sup> – n (%)</b>	67 (68,4)	65 (69,1)
<b>Haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul (POD24)<sup>4</sup> – n (%)</b>	61 (62,2)	61 (64,9)
<b>Eelnenud hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (HSCT) – n (%)</b>	36 (36,7)	35 (37,2)
<b>Eelnev PI3K inhibiitor – n (%)</b>	21 (21,4)	19 (20,2)
* Infusiooni saanud patsiendid, kellel oli uuringueelselt mõõdetav haigus vastavalt sõltumatule hindamiskogule (IRC) ja kelle andmeid on kasutatud efektiivsusanalüüsis.		
<sup>1</sup> FLIPI koosneb viiest prognostilisest tegurist; FLIPI = summa (prognostilise teguri olemasolu="Jah"); madal: 0...1 kriteeriumi esinemine; keskmine: 2 kriteeriumi esinemine; kõrge: 3 või enama kriteeriumi esinemine.		
<sup>2</sup> Massiivne haigus on määratletud IRC poolt piltdiagnostikal ilmneva sõlme või sõlmevälise kasvaja massina, mille läbimõõt on >7 cm, või vähemalt 3 sõlme paikmena, millest igaihe läbimõõt on >3 cm.		
<sup>3</sup> Topeltrefraktaarsus tähendab ravivastuse puudumist või haiguse retsidiveerumist kuue kuu jooksul pärast ravi anti-CD20-antikehade ja alküleerivate ainetega mis tahes režiimil.		
<sup>4</sup> POD24: Esmane refraktaarsus või haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul alates esimesest anti-CD20 monoklonaalseid antikehi sisaldavast ravist.		

Efektiivsust hinnati täieliku ravivastuse määra (CRR) esmase tulemusnäitaja abil, mida jälgiti alates infusioonist kuni haiguse progresseerumise või uue ravi alguseni. CRR määrati IRC poolt arvestades Lugano hindamiskriteeriume (Cheson 2014). Teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine ravivastuse määr (ORR), ravivastuse kestus (DOR), progressioonivaba elulemus (PFS), üldine elulemus (OS). Mediaanne aeg uuringusse kaasamisest kuni infusiooni saamiseni oli 46 päeva (vahemik: 23 kuni 127). Infusioonijärgselt toimus staatuse hindamine esimest korda 3. kuul.

**Tabel 8 Uuring E2202: efektiivsustulemused retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarlümfoomiga (FL) täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi**

	<b>Uuringusse kaasatud patsiendid N=98</b>	<b>EAS* N=94</b>
<b>Täielik ravivastuse määr (CRR)<sup>1</sup>, vastavalt IRC</b> n (%) 95% CI	67 (68,4) (58,9; 78,1)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
<b>Üldine ravivastuse määr (ORR)<sup>2</sup>, vastavalt IRC</b> n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Ravivastuse kestus (DOR)<sup>3</sup>, vastavalt IRC</b>	<b>N=84</b>	<b>N=81</b>
Mediaan (kuud) (95% CI)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% retsidiiviva elulemuse tõenäosus 9. kuul (95% CI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
CI=usaldusvahemik, NE=mittehinnatav		
* Infusiooni saanud patsiendid, kellel oli uuringueelselt mõõdetav haigus vastavalt sõltumatule hindamiskogule (IRC) ja kelle andmeid on kasutatud efektiivsusanalüüsis.		
<sup>1</sup> Esmaseks tulemusnäitajaks oli CRR, määratud IRC poolt Lugano hindamiskriteeriumi põhjal (Cheson 2014) ja see on täielikust ravivastusest (CR) parima üldise ravivastuse (BOR) saavutanud patsientide osakaal. Patsiendid, kes ei saanud infusiooni, loeti ravile mittealluvateks.		
<sup>2</sup> ORR on CRi või osalise ravivastuse (PR) saavutanud parima üldise ravivastusega (BOR, <i>Best Overall Response</i> ) patsientide osakaal. Patsiendid, kes ei saanud infusiooni, loeti ravile mittealluvateks.		
<sup>3</sup> DORi määratleti kui ajavahemikku CRi või PRi saavutamisest kuni retsidiivi või FLi tingitud surma tekkeni (ükskõik kumb saabub esimesena).		

Kõik ravivastusega patsiendid saavutasid esimese ravivastuse (CR või PR) 3. kuul, esimeseks ravitulemuse hindamiseks infusiooni järel. 65-st lõpuks CRi saavutanud patsiendist saavutasid 15 (16%) esmalt PRi. Enamusel nendest patsientidest muutus PR CRks 6 kuu jooksul infusiooni järel. Ükski Kymriahi infusiooni saanud patsient ei läinud siirdamisele ravivastuse ajal (CR või PR).

Tõenäosus, et patsiendil püsib ravivastus (DOR)  $\geq 9$  kuud, oli 76% (95% CI: 64,9; 84,3), samal ajal kui tõenäosus, et CRi saavutanud patsiendil püsib ravivastus  $\geq 9$  kuud, oli 87% (95% CI: 75,6; 93,3).

Alarühmade analüüsid ilmselt ühtlane CRR kõigis alarühmades, kaasa arvatud järgmistes kõrge riski prognoosivates alarühmades: kõrge FLIPI skoor (63% CRR), eelnev HSCT (66% CRR), POD24 (59% CRR) ja topeltrefraktaarsus (66% CRR).

#### Patsientide erirühmad

Andmeid pole piisavalt, et määrata, kas erinevate vanuseliste alarühmade vahel on efektiivsuses või ohutuses erinevusi, kuigi kliiniline kasu ja ohutuskogemus eakatel, üle 65-aastastel DLBCLi ja FLiga patsientidel (vastavalt 23% ja 24,7% uuringupopulatsioonist) on võrdeline kogemusega üldrahvastikul.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Kymriahiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta järgmiste näidustuste korral: a) B-rakulise lümfoblastse lümfoomi ravi ja b) küpsete B-rakuliste kasvaja ravi (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Kymriahi infusiooni r/r B-rakulise ALLiga lastele ja noortele täiskasvanutele, r/r DLBCLiga patsientidele ning r/r FLiga patsientidele esines tisageenlekleutseeli tüüpiliselt esialgne kiire ekspansioon, millele järgnes aeglasem bieksponentsiaalne langus. Kõigi näidustuste puhul seostati suurt isikutevahelist varieeruvust *in vivo* kokkupuute mõõdikutega ( $AUC_{0...28p}$  ja  $C_{max}$ ).

### Rakuline kineetika B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel

Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajate kokkuvõtte lastel ja noortel täiskasvanud B-rakulise ALLiga patsientidel on toodud tabelis 9. Maksimaalne ekspansioon ( $C_{max}$ ) oli ligikaudu 1,6 korda suurem CR/CRi patsientidel (n=103) kui ravivastust mittesaavutanud (NR) patsientidel (n=10), mõõdetuna qPCR abil. Hilisemat ja madalamat ekspansiooni täheldati ravivastust mittesaanud patsientidel, võrreldes CR/CRi patsientidega.

**Tabel 9 Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajad r/r B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanutel (uuringud B2202 ja B2205J)**

Näitaja	Koondstatistika	Ravivastuse saavutanud patsiendid (CR/CRi) N=105	Ravivastuseta patsiendid (NR) N=12
$C_{max}$ (koopiat/ $\mu$ g)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
$T_{max}$ (päev)	Mediaan [min;max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
$AUC_{0-28p}$ (koopiat/ $\mu$ g*päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
$T_{viimane}$ (päev)	Mediaan [min;max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

### Rakuline kineetika difuusse B-suurrakklümfoomiga täiskasvanud patsientidel

Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajate kokkuvõtte DLBCLiga patsientidel on toodud allpool tabelis 10.

**Tabel 10 Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajad r/r difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel**

Näitaja	Koondstatistika	Ravivastuse saavutanud patsiendid (CR ja PR) N=43	Ravivastuseta patsiendid (SD/PD/teadmata) N=72
$C_{max}$ (koopiat/ $\mu$ g)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	5840 (254,3), 43	5460 (326,89), 65
$T_{max}$ (päev)	Mediaan [min;max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
$AUC_{0-28p}$ (koopiat/ $\mu$ g*päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
$T_{viimane}$ (päev)	Mediaan [min;max], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

## Rakuline kineetika follikulaarlümfoomiga patsientidel

Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika parameetrite kokkuvõte parima üldise ravivastuse saavutanud (BOR) patsientidel on toodud tabelis 11.

Ravivastuse saavutanud patsientide geomeetiline keskmine  $AUC_{0-28p}$  ning geomeetiline keskmine  $C_{max}$  olid vastavalt 2,9 korda ja 2,1 korda kõrgemad ravile mittevastanute omast.

**Tabel 11 Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajad r/r follikulaarlümfoomiga patsientidel**

Näitaja	Koondstatistika	Ravivastuse saavutanud patsiendid (CR ja PR) N=81	Ravivastuseta patsiendid (SD/PD) N=12
$C_{max}$ (koopiat/ $\mu$ g)	Geomeetiline keskmine (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
$T_{max}$ (päev)	Mediaan [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
$AUC_{0-28p}$ (koopiat/ $\mu$ g*päev)	Geomeetiline keskmine (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
$T_{1/2}$ (päev)	Geomeetiline keskmine (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
$T_{viimane}$ (päev)	Mediaan [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

## Jaotumine

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel on tisageenlekleutseeli leidunud veres ja luuüdis üle 2 aasta. Tisageenlekleutseeli jagunemine vere ja luuüdi vahel oli luuüdis 28. päeval 47,2% suurem kui veres, samal ajal kui vastavad väärtused 3. ja 6. kuul olid 68,3 ja 69% (uuringud B2202 ja B2205J). Tisageenlekleutseel tungib ka tserebrospinaalvedelikku, kus see B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel (uuring B2101J) püsib kuni 1 aasta.

DLBCLiga täiskasvanud patsientidel (uuring C2201) on tisageenlekleutseeli leitud kuni 3 aasta jooksul perifeerses veres ja kuni 9 kuu jooksul luuüdis täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel. Tisageenlekleutseeli jagunemine vere ja luuüdi vahel oli luuüdis 28. päeval peaaegu 70% suurem kui veres ning 3. kuul 50% nii ravivastuse saavutanud kui ravivastuseta patsientidel.

FLiga täiskasvanud patsientidel (uuring E2202) on tisageenlekleutseeli leitud kuni 18 kuu jooksul perifeerses veres ja kuni kolme kuu jooksul luuüdis täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel. Tisageenlekleutseeli jagunemine vere ja luuüdi vahel oli luuüdis 28. päeval peaaegu 54% suurem kui veres nii ravivastuse saavutanud kui ravivastuseta patsientidel.

## Eritumine

Kymriahi eliminatsiooniprofiil hõlmab biekspponentsiaalset langust perifeerses veres ja luuüdis.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Puudub selge seos annuse ja  $AUC_{0-28p}$  või  $C_{max}$  väärtuste vahel.

## Patsientide erirühmad

### Eakad

Rakulise kineetika näitajate *versus* vanuse (22...76 aastat DLBCLiga ning 29...73 aastat FLiga patsientidel) hajuvusgraafikud ei näidanud olulist seost rakulise kineetika näitajate ( $AUC_{0-28p}$  ja  $C_{max}$ ) ja vanuse vahel.

### Sugu

Sugu ei ole määratletud olulise tunnusena, mis mõjutaks tisageenlekleutseeli ekspansiooni B-rakulise ALLi, DLBCLi ja FLiiga patsientidel. Ravi Kymriahiga sai uuringus B2202 43% nais- ja 57% meespatsienti, uuringus C2201 38% nais- ja 62% meespatsienti ning uuringus E2202 34% nais- ja 66% meespatsienti. Samas selgus uuringus E2202, et ekspositsiooniparameetrite ( $C_{max}$  ja  $AUC_{0...28p}$ ) geomeetriselised keskmised olid naispatsientidel vastavalt 111% ja 106% kõrgemad kui meespatsientidel. Ekspansiooni seost sooga on keeruline tõlgendada kattuvate vahemike ja isikutevahelise suure varieeruvuse tõttu.

### Rass/etniline kuuluvus

On piiratud hulgal andmeid rassi/etniline kuuluvuse mõju kohta Kymriahi ekspansioonile ALLi lastel ja noortel täiskasvanutel, DLBCLi ning FLiiga patsientidel. Uuringus B2202 oli 73,4% patsientidest valge rassi esindajad, 12,7% asiaadid ja 13,9% muu etnilise kuuluvusega patsiendid. Uuringus C2201 olid 85% patsientidest valge rassi esindajad, 9% asiaadid, 4% mustanahalised/afroameerika päritolu patsiendid ning kolme patsiendi (3%) rass oli teadmata. Uuringus E2202 olid 75% patsientidest valge rassi esindajad, 13% asiaadid, 1% mustanahalised/afroameerika päritolu patsiendid ning 10%-l juhtudest oli rass teadmata.

### Kehakaal

ALLi, DLBCLi ja FLiiga patsientidel ei näidanud qPCR rakulise kineetika näitajate *versus* kehakaalu hajuvusgraafikud kehakaalu vahemiku (ALL: 14,4...137 kg; DLBCL: 38,4...186,7 kg; FL: 44,3...127,7 kg) puhul selget seost rakulise kineetika näitajate ja kehakaalu vahel.

### Eelnev siirdamine

Eelnev siirdamine ei mõjutanud Kymriahi ekspansiooni/püsivust B-rakulise ALLi lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel, DLBCLiiga täiskasvanud patsientidel ega FLiiga täiskasvanud patsientidel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kymriahi mittekliinilised ohutusuuringud hindasid transdutseeritud T-rakkude võimalikku kontrollimatut kasvu *in vitro* ja *in vivo* ning annusega seotud toksilisust, biojaotumist ja püsivust. Nende uuringute põhjal taolisi riske ei tuvastatud.

### Kartsinogeensus ja mutageensus

Genotoksilisuse ja kartsinogeensusu uuringud närilistel ei ole sobivad sisestusmutageneesi riski hindamiseks geneetiliselt modifitseeritud rakke sisaldavate ravimite puhul. Puuduvad muud vastavad loomudelid.

*In vitro* ekspansiooni uuringutes tervelt doonoritelt ja patsientidelt saadud CAR-positiivsete T-rakkudega (Kymriah) ei ilmnenud T-rakkude transformatsiooni ja/või immortalisatsiooni tunnuseid. *In vivo* uuringud immuunkomprimeeritud hiirtega ei näidanud rakkude ebanormaalse kasvu ega rakkude klonaalset ekspansiooni ilminguid kuni 7 kuu jooksul, mis on pikim tähendusrikas vaatlusperiood immuunkomprimeeritud hiirte mudelite puhul. Lentiviirusvektori sisestuskoha genoomianalüüs tehti 14 doonorilt (12 patsiendilt ja 2 tervelt vabatahtlikult) saadud Kymriahi preparaatidel. Puudusid eelisintegratsiooni tunnused huvipakkuvate geenide läheduses või huvipakkuvate integratsioonikohtadega rakkude eelisivohamine.

### Reproduktsioonitoksilisus

Mittekliinilisi reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud, sest puudub vastav loomudel.

### Noorloomade uuringud

Noorloomade toksilisusuuringuid ei ole läbi viidud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Glükoos  
Naatriumkloriid  
Humaanalbumiini lahus  
Dekstraan 40 süstimiseks  
Dimetüülsulfoksiid  
Naatriumglükonaat  
Naatriumatsetaat  
Kaaliumkloriid  
Magneesiumkloriid  
Naatrium-N-atsetüültrüptofanaat  
Naatriumkaprülaat  
Alumiinium  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

9 kuud.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada. Pärast sulatamist peab preparaati hoidma toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 30 minuti jooksul infundeerima, et säilitada toote maksimaalne elujõulisus, hõlmates võimalikku katkestust infusiooni ajal.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida ja transportida temperatuuril alla -120 °C, nt külmsäilitamise mahutis vedela lämmastiku aurufaasis.

Ravimi säilitamistingimusi pärast sulatamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ning kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid**

Etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikott koos polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonisüsteemi ja *luer-lock*-korgiga suletud *luer-spike* ühenduslüliga. Need kotid sisaldavad vastavalt kas 10-30 ml (50 ml kotid) või 30-50 ml (250 ml kotid) rakudispersiooni.

Iga infusioonikott asub teiseses pakkematerjalis.

Üks individuaalne raviannus koosneb 1 või mitmest infusioonikotist.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Infusioonikoti(-kottide) kontrollimine ja ülessulatamine

Preparaati ei tohi sulatada enne, kui ollakse valmis seda manustama.

Infusioonikott tuleb ülessulatamise ajal asetada teise, steriilse koti sisse, et kaitsta ühenduskohti saastumise eest ja vältida pritsmeid koti ebatõenäolise lekke korral. Kymriahit peab sulatama temperatuuril 37 °C kas vesivanni või kuivsulatamise meetodil seni, kuni infusioonikotis pole enam nähtavaid osakesi. Kotid peab otsekohe sulatusvahendilt eemaldama ja hoidma kuni infundeerimiseni toatemperatuuril (20 °C...25 °C). Kui raviannuseks manustatakse rohkem kui üks infusioonikott, peab järgmise koti üles sulatama alles siis, kui eelneva koti sisu on infundeeritud.

Kymriahit ei tohi töödelda. Näiteks ei tohi Kymriahit enne infusiooni pesta (tsentrifuugida ja uues keskkonnas resuspendeerida).

Infusioonikotti (-kotte) peab enne ülessulatamist võimalike aukude ja lõhede suhtes kontrollima. Kui infusioonikott tundub olevat kahjustatud või lekib, ei tohi seda infundeerida ja selle peab hävitama vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käsitlemise protseduuridele (vt lõik 4.2).

### Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi transportimisel ja hävitamisel

Kymriahit tuleb transportida asutusesiselt suletud, purunematutes ja lekkekindlates konteinerites.

Kymriah sisaldab geneetiliselt modifitseeritud inimese vererakke. Kasutamata ravimpreparaadi või jäätmematerjali puhul peab järgima kohalike bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirju. Kõiki materjale, mis on olnud kontaktis Kymriahiga (tahked ja vedeljäätmed), tuleb käsitleda ja hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirjadele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1297/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

23. august 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie  
Perlickstrasse 1  
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1  
D-04103 Leipzig  
Saksamaa

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

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

### **Põhipunktid:**

#### Totsilizumabi kättesaadavus ja raviasutuse kvalifikatsioon

Müügiloa hoidja tagab, et haiglad ja nendega seotud KYMRIAHi väljastavad keskused on kvalifitseeritud vastavalt kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammidele:

- tagades kohapeal viivitamatu ühe totsilizumabi annuse kättesaadavuse patsiendi kohta enne KYMRIAHi infusiooni. Raviasutusel peab olema ligipääs totsilizumabi täiendavale annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, tagab müügiloa hoidja, et kohapeal on saadaval totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;
- tagades, et patsiendi ravisse kaasatud tervishoiutöötajad on läbinud teavituseprogrammi.

## Teavitusprogramm

Enne KYMRIAHi turule toomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kooskõlastama teavitusprogrammi sisu ja vormi vastava pädeva asutusega.

### Tervishoiutöötaja teavitusprogramm

Müügiloa hoidja tagab, et igas KYMRIAHit turustavas liikmesriigis on KYMRIAHi raviga kokkupuutuvatele arstidele, väljastavatele ja manustavatele tervishoiutöötajatele jaotatud juhenddokument, mis:

- hõlbustab tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete tuvastamist;
- hõlbustab tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete käsitlemist;
- tagab tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete vastava jälgimise;
- hõlbustab kogu olulise informatsiooni edastamise patsientidele;
- tagab kõrvaltoimete vastava ja asjakohase aruandluse;
- tagab üksikasjalike juhiste andmise sulatamisprotseduuri kohta;
- tagab, et enne patsiendi ravimist on kohapeal olemas totalsilizumab igale patsiendile; erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad enne infusiooni olema tagatud totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

### Patsiendi teavitusprogramm

Patsiente tuleb teavitada ja neile selgitada:

- KYMRIAHiiga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riske;
- et nendest sümptomitest on vaja viivitamatult oma raviarsti teavitada;
- et pärast KYMRIAHi infusiooni on vaja jääda KYMRIAHi manustamise asukoha vahetusse lähedusse vähemalt 4 nädalaks;
- et patsiendikaarti on alati vaja endaga kaasas kanda.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Kymriahi edasise ohutuse, sealhulgas pikaajalise ohutuse iseloomustamiseks peab taotleja läbi viima ja esitama uuringu, mis põhineb haigusregistrist saadud andmetel ALLiga ja DLBCLiga patsientidel.	Ajakohastatud aruanded: iga-aastased ohutusaruanded ja 5-aasta vahearuanded  Uuringutulemuste lõpparuanne: detsember 2038
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Kymriahi edasise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks alla 3-aastastel ALLiga patsientidel peab taotleja läbi viima ja esitama uuringu, mis põhineb haigusregistrist saadud andmetel ALLiga patsientidel.	Ajakohastatud aruanded: osa müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu iga-aastasest aruandest  Lõpparuanne: detsember 2023
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Kymriahi edasise efektiivsuse hindamiseks retsidiveerunud/refraktaarse DLBCLiga patsientidel peab taotleja läbi viima ja esitama prospektiivse vaatlusuuringu, mis põhineb uuringuga C2201 kooskõlas olevate efektiivsuse tulemusnäitajate registrist saadud andmetel r/r DLBCLiga patsientidel, sealhulgas sisaldades üksikasju tootmismuudatuse aja kohta (s.o. aeg viimasest retsidiveerunud või kinnitatud refraktaarsest haigusseisundist, aeg otsusest hakata ravima, ja aeg leukafereesist infusioonini).	Juuni 2022
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Kymriahi edasise pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse iseloomustamiseks retsidiveerunud/refraktaarse DLBCLiga patsientidel peab taotleja esitama uuringu C2201 5-aastase järelkontrolli lõpliku kliinilise ohutusaruande.	Lõplik kliiniline ohutusaruanne: august 2023
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Kymriahi edasise pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse iseloomustamiseks retsidiveerunud/refraktaarse DLBCLiga patsientidel peab taotleja esitama uuringu CCTL019H2301 (Kymriahi avatud, III faasi) tulemused vs standardravi tulemused retsidiveerunud või refraktaarse agressiivse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidel.	Juuni 2022

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### INFUSIOONIKOTI ETIKETT

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kymriah 1,2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> rakku infusioonidispersioon  
tisageenlekleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed T-rakud, mida on *ex vivo* geneetiliselt modifitseeritud, kasutades anti-CD19 kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kodeerivat lentiviirusvektorit. Sisaldab 1,2 x 10<sup>6</sup> kuni 6 x 10<sup>8</sup> CAR+ elujõulisi T-rakke.

#### 3. ABIAINED

Abiained: glükoos, naatriumkloriid, humaanalbumiini lahus, dekstraan 40 süstimiseks, dimetüülsulfoksiid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, naatrium-N-atsetüültrüptofanaat, naatriumkaprülaat, alumiinium, süstevesi. Rohkem teavet vaata pakendi infolehtelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon  
10-50 ml ühes kotis.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne  
Mitte kasutada leukotsüütide filtrit.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida temperatuuril alla -120 °C; sulatada vahetult enne kasutamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Sisaldab geneetiliselt modifitseeritud rakke.

Hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirjadele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

**13. PARTII NUMBER ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Nimi:

Sünnikuupäev: {PP KKK AAAA}

Aph ID/DIN:

SEC:

Partii nr:

Kott x

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile või hooldajale

### Kymriah 1,2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> rakku infusioonidispersioon tisageenlekleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi manustamist teile (või teie lapsele) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst annab teile patsiendi teabekaardi. Lugege see tähelepanelikult läbi ja järgige kaardil toodud juhiseid.
- Näidake patsiendi teabekaarti alati arstile või meditsiiniõele, kelle poole te pöördate või kui lähete haiglasse.
- Infolehes toodud teave on mõeldud teile või teie lapsele – kuid infolehes on kasutatud lihtsalt „teie“.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kymriah ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kymriahi manustamist
3. Kuidas Kymriahit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kymriahit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Kymriah ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Kymriah

Kymriah, tuntud ka nimega tisageenlekleutseel, valmistatakse teie enda vere valgelibledest, mida nimetatakse T-rakkudeks. T-rakud on vajalikud, et immuunsüsteem (keha kaitsemehhanism) korralikult töötaks.

##### Kuidas Kymriah toimib?

T-rakud võetakse teie verest ja uus geen pannakse T-rakkudesse, et nad sihtmärgistaksid vähirakud teie kehas. Kui Kymriah manustatakse infusiooni teel teie vereringesse, leiavad muudetud T-rakud vähirakud üles ja tapavad need.

##### Milleks Kymriahit kasutatakse

Kymriahit kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- **B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (B-cell acute lymphoblastic leukaemia, B-rakuline ALL)** – vähivorm, mis kahjustab teatud teisi vere valgeliblede tüüpe. Ravimit võib kasutada antud vähiga lastel ja noortel täiskasvanutel vanuses kuni ja kaasa arvatud 25 aastat;
- **difuusne B-suurrakkloom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)** – vähivorm, mis kahjustab teatud tüüpi vere valgeliblesid, peamiselt lümfisõlmedes. Ravimit võib kasutada antud vähiga täiskasvanutel (alates 18 aasta vanusest);
- **follikulaarlümfoom (FL)** – vähivorm, mis kahjustab teatud tüüpi vere valgeliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks, peamiselt lümfisõlmedes. Ravimit võib kasutada antud vähiga täiskasvanutel (alates 18 aasta vanusest).

Kui teil on küsimusi Kymriahi toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arstiga.

## 2. Mida on vaja teada enne Kymriahi manustamist

### Teile ei tohi Kymriahit manustada:

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kymriah valmistatakse teie enda vere valgelibledest ja seda tohib manustada ainult teile.

### Enne Kymriahi manustamist teavitage oma arsti sellest:

- kui teile on viimase 4 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamine. Teie arst kontrollib, kas teil on transplantaat-peremehe-vastu haiguse nähud või sümptomid. See tekib siis, kui siiratud rakud ründavad teie organismi, põhjustades sellised sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide;
  - kui teil on probleeme kopsude, südame või vererõhuga (madal või kõrge);
  - kui märkate, et teie vähisümptomid süvenevad. Juhul kui teil on leukeemia, siis võivad nendeks olla palavik, nõrkustunne, igemete veritsemine, verevalumite teke. Juhul kui teil on lümfoom, siis võivad nendeks olla ebaselge palavik, nõrkustunne, öine higistamine, järsk kaalukaotus;
  - kui teil on infektsioon. Enne Kymriahi infusiooni tuleb infektsioon välja ravida;
  - kui teil on olnud B-hepatiit, C-hepatiit või inimese immuunpuudulikkuse viirusinfektsioon (HIV);
  - kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda (vt lõigud „Rasedus ja imetamine“ ja „Rasestumisvastased vahendid naistele ja meestele“ allpool).
  - kui saite vaktsiini eelneva 6 nädala jooksul või kui kavatsete end lähikuudel vaktsineerida.
- Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Kymriahi manustamist nõu oma arstiga.

### Analüüsid ja uuringud

#### Enne Kymriahi manustamist teie arst:

- kontrollib teie kopsu, südant ja vererõhku;
- uurib teid infektsiooninähtude suhtes; enne Kymriahi manustamist tuleb igasugune infektsioon välja ravida;
- kontrollib, kas teie lümfoom või leukeemia süveneb;
- uurib teid transplantaat-peremehe-vastu haiguse nähtude suhtes, mis võib tekkida pärast siirdamist;
- kontrollib teie vere kusi happesidaldust ja vähirakkude hulka teie veres. See näitab, kas teil on tõenäosus tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Teile võidakse anda ravimeid olukorra ennetamiseks;
- kontrollib B-hepatiidi, C-hepatiidi või HIV nakkuse suhtes.

### Pärast Kymriahi manustamist

#### Õelge oma arstile või õele viivitamata, kui teil on midagi järgnevast:

- palavik- see võib olla põletiku sümptom. Arst kontrollib regulaarselt teie vererakkude arvu, sest vererakkude ja muude verekomponentide hulk võib väheneda;
- Mõõtke oma temperatuuri kaks korda päevas 3...4 nädala jooksul pärast Kymriahi manustamist. Kõrge temperatuuri korral pöörduge kohe arsti poole;
- ülemäärane väsimus, nõrkus ja õhupuudus- see võib olla punaste vererakkude vaeguse sümptom;
- kaldumus veritsemisele või sinikatele- see võib olla vereliistakuteks nimetatud vererakkude madala taseme sümptom.

See võib see mõjutada teatud tüüpi HIV testide tulemusi – küsige selle kohta oma arstilt.

Arst kontrollib regulaarselt teie vererakkude arvu pärast Kymriahi manustamist, sest teie vererakkude ja muude verekomponentide hulk võib väheneda.

Ärge loovutage doonorina verd, organeid, kudesid ega rakke.

### **Lapsed ja noorukid**

- B-rakulise ALLiga lastel vanuses alla 3 aasta ei ole asjakohaseid uuringuid läbi viidud.
- Kymriahi ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta DLBCLi ja FLi raviks, sest Kymriahi kasutamist antud vanuserühmas ei ole uuritud.

### **Muud ravimid ja Kymriah**

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest teised ravimid võivad mõjutada Kymriahi toimet.

Eriti ei tohi teile manustada teatud vaktsiine, mida kutsutakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi kuuri (nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks), et organism Kymriahi rakkude jaoks ette valmistada;
- ravi ajal Kymriahiga;
- pärast ravi, kui immuunsüsteem on taastumas.

Pidage nõu oma arstiga, kui te vajate mõne vaktsiini manustamist.

Enne Kymriahi manustamist öelge oma arstile või öele, kui võtate teie immuunsüsteemi nõrgestavaid ravimeid, nagu näiteks kortikosteroidid, kuna need ravimid võivad mõjutada Kymriahi toimet.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga. See on vajalik, sest Kymriahi toimed rasedatel või imetavatel naistel on teadmata ja see võib kahjustada veel sündimata last või vastsündinut/imikut.

- Kui te jääte pärast Kymriahi ravi rasedaks või arvate end olevat rase, rääkige otsekohe oma arstiga.
- Enne ravi algust tehakse teile rasedustest. Kymriahit tohib manustada ainult juhul, kui rasedustest näitab, et te pole rase.

### **Rasestumisvastased vahendid naistele ja meestele**

Arutage arstiga rasedust juhul, kui olete Kymriahiga ravi saanud.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ärge juhtige autot, töötage tehnikaga ega osalege tähelepanuvõimet nõudvates tegevustes. Kymriah võib infusioonijärgse 8 nädala jooksul põhjustada häireid, näiteks teadvushäireid, segasust ja krampe (hooge).

### **Kymriah sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja dekstraan 40.**

Ravim sisaldab 24,3 kuni 121,5 mg naatriumi ühes annuses. See on võrdne 1 kuni 6%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o. 2 g. Teid peab infusiooniperioodi jooksul hoolikalt jälgima.

### 3. Kuidas Kymriahit manustatakse

Kymriahit manustab teile alati arst kvalifitseeritud ravikeskuses.

Kymriah sisaldab inimese vererakke. Kymriahit käsitlev arst rakendab seetõttu sobivaid ettevaatusabinõusid (kannab kindaid ja prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

#### Vere andmine Kymriahi valmistamiseks

Kymriah valmistatakse teie enda vere valgelibledest.

- Arst võtab teie veeni paigaldatud kateetri abil teie verd (protseduuri nimetatakse leukafereesiks). Osa teie vere valgelibledest eraldatakse verest ja ülejäänud veri viiakse veeni tagasi. See võib kesta 3...6 tundi ja seda võib olla vaja korrata.
- Teie vere valgelibled külmutatakse ja saadetakse Kymriahi valmistamiseks. Kymriahi valmistamiseks kulub tavaliselt 3...4 nädalat, kuid see aeg võib varieeruda.
- Kymriah on ravi, mis valmistatakse spetsiaalselt teile. On olukordi, kus Kymriahit ei saa edukalt valmistada ja teile manustada. Mõnel juhul proovitakse Kymriahit uuesti valmistada.

Enne Kymriahi manustamist võib arst manustada teile mõne päeva jooksul teatud tüüpi ravi, mida nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks, et organism ette valmistada.

#### Vähiravi ajal, kui Kymriahit valmistatakse

Sel ajal, kui Kymriahit valmistatakse, võib teie lümfoom või leukeemia süveneda ja teie arst võib otsustada vähi stabiliseerimiseks täiendavat ravi kasutada (tuntakse kui „sildamisravi“). See ravi võib põhjustada kõrvaltoimeid ja need võivad olla tõsised või eluohtlikud. Teie arst teavitab teid selle ravi võimalikest kõrvaltoimetest.

#### Vahetult enne Kymriahi ravi manustatavad ravimid

30...60 minuti jooksul enne Kymriahi manustamist võite saada teisi ravimeid. See aitab ennetada infusiooniga seotud reaktsioone ja palavikku. Nendeks ravimiteks võivad olla:

- paratsetamool;
- allergiavastane ravim (antihistamiin), näiteks difenhüdramiin.

#### Kuidas Kymriahit manustatakse

- Arst kontrollib, kas individuaalsed patsiendiandmed Kymriahi infusioonikotil ühtivad teie isikuga.
- Arst manustab teile Kymriahit infusiooni teel, mis tähendab, et seda manustatakse tilgana toru kaudu veeni. Infusioon kestab tavaliselt alla 1 tunni. Infusiooni ajal jälgib teie arst teid selliste võimaliku sümptomite suhtes, nagu hingamisraskused või pearinglus (allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid).
- Kymriah on ühekordne ravi.

#### Pärast Kymriahi manustamist

- Vähemalt 4 nädalat pärast Kymriahi manustamist viibige 2 tunni sõidu kaugusel haiglast, kus teid raviti. Teie arst soovib teil vähemalt 10 päeva jooksul iga päev haiglasse jälgimisele tulla ja kaalub, kas peaksite 10 esimeseks infusioonijärgseks päevaks haiglasse jääma. Nii saab arst kontrollida, kas teie ravi toimib ja aidata teid kõrvaltoimete tekkimise korral.

Kui teil jääb kohtumine vahele, helistage oma arstile või haiglasse niipea kui võimalik, et uus aeg kokku leppida.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Teavitage otsekohe oma arsti**, kui teil tekib mõni järgnevatest kõrvaltoimetest pärast Kymriahi infusiooni. Need probleemid tekivad tavaliselt esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni, kuid võivad ka hiljem areneda:

##### **Väga sage: võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st**

- kõrge palavik ja külmavärinad. Need võivad olla tõsise seisundi, tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid, mis võivad olla eluohtlikud või surmlõppega. Teised tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid on hingamisraskus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, isutus, väsimus, lihasvalu, liigesevalu, paistetust, madal vererõhk, südamegevuse kiirenemine, peavalu, südame-, kopsu- ja neerupuudulikkus ja maksakahjustus. Need sümptomid tekivad peaaegu alati esimese 10 päeva jooksul pärast infusiooni;
- häired, nagu muutunud mõtlemine või vähenenud teadvus, reaalsustaju kadumine, segasusseisund, rahutus, krambihood, raskused rääkimisel ja kõnest arusaamisel, käimiseraskused. need võivad olla immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) sümptomid;
- kuumatunne, palavik, külmavärinad või vappekülm, kurguvalu või suuhaavandid- võimalikud infektsiooninähud. Mõned infektsioonid võivad olla eluohtlikud või surmlõppega.

##### **Sage: võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st**

- vähirakkude kiire lagunemine, mis põhjustab nende sisu vabanemise vereringesse. See võib häirida mitme elundi tööd, eelkõige neerusid, südant ja närvisüsteemi (tuumori lüüsi sündroom).

##### **Teised võimalikud kõrvaltoimed**

Teised kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks, teavitage kohe oma arsti.

##### **Väga sage: võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st**

- kahvatu nahk, väsimus, õhupuudus punaste vererakkude madala arvu või madala hemoglobiini tõttu;
- ülemäärane või pikenenud verejooks või verevalumite teke vereliistakute madala arvu tõttu;
- palavik ohtlikult madala vere valgeliblede arvuga;
- infektsioonide tõusnud risk vere valgeliblede ebanormaalselt madala arvu tõttu;
- sagedad ja püsivad infektsioonid langenud antikehade sisalduse tõttu teie veres;
- väsimus, kõrvalekalded südamerütmis, veresoolade, sealhulgas fosfaatide, kaaliumi, magneesiumi madala sisalduse tõttu;
- kõrge maksaensüümide või kreatiniinisaldus veres, mis näitab, et teie maks või neerud ei tööta normaalselt;
- kiire või ebaregulaarne südamegevus;
- õhupuudus, vaevaline hingamine, kiire hingamine, vedelik kopsudes;
- köha;
- kõhuvalu, kõhukinnisus;
- luu- ja seljavalu;
- nahalööve;
- pahklude, jäsemete ja näo turse.

**Sage:** võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st

- palavik, halb enesetunne, suurenenud maks, naha ja silmade kollakas värvus, rasket immuunaktiivsust tingitud madal vererakkude arv;
- pearinglus või minestus, õhetus, lööve, sügelus, palavik, õhupuudus või oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu;
- lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, sealhulgas veriroe (võimalikud transplantaat-peremehe-vastu haiguse sümptomid, mis tekivad siis, kui siirdatud rakud ründavad teie rakke);
- valu liigestes kõrge kusihappe sisalduse tõttu veres;
- kõrvalekalded vereanalüüsides [kõrge fosfori-, kaaliumi-, kaltsiumi-, magneesiumi- ja naatriumi-, alkaalseks fosfataasiks nimetatava ensüümi (mis aitab tuvastada maksahaigust), fibrini d-dimeeri, seerumi ferritiini sisaldus; madal albumiiniks nimetatava verevalgu ja naatriumisaldus];
- krampid, tõmbused (hood);
- lihasspasmid/krampid veresoolade, sealhulgas kaltsiumi madala sisalduse tõttu;
- tahtmatud kontrollimatud liigutused;
- tahtmatu keha rappumine, raskused kirjutamisel, raskused mõtete sõnastamisel, tähelepanuhäired, unisus;
- surisemine või tuimus, liikumiskõhjud närvikahjustuse tõttu;
- nägemishäired;
- janu;
- kaalulangus;
- närvivalu;
- ärevus, ärrituvus;
- segasuse raske staadium;
- uneraskused;
- õhupuudus, hingamisraskused lamades, jalalaba või jalgade paistetus (võimalikud südamepuudulikkuse sümptomid), südamegevuse lakkamine;
- paistetus ja valu verehüüvete tõttu;
- paistetus vedeliku lekke tõttu veresoontest ümbritsevasse koesse;
- vererõhu tõus;
- kõhupuhitus ja ebamugavustunne (kõhu suuremine) vedeliku kogunemise tõttu kõhuõõnde;
- suukuivus, valulik suu, suuveritsus, igemepõletik;
- kollane nahk ja silmad bilirubiini ebanormaalselt kõrge sisalduse tõttu veres;
- sügelemine;
- liighigistamine, öine higistamine;
- gripitaoline haigus;
- multiorganpuudulikkus.

**Aeg-ajalt:** võivad tekkida kuni 1 inimesel 100st

- nõrkus või jäsemete või näo halvatus, kõnelemiskõhjud (võimalikud insuldi sümptomid langenud verevarustuse tulemusena);
- soe või kiiresti punaseks värvuv nahk;
- köha, millega eritub röga või vahel verd, palavik, õhupuudus või hingamisraskused;
- raskused liigutuste kontrollimisel.

**Teadmata sagedusega:** sagedust ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal

- hingamisraskused või pearinglus (allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid);
- jäsemete nõrkus või tuimus, nägemise halvenemine või kadumine, painavad ebaratsionaalsed mõtted, mis ei ole teiste poolt teiega jagatud, peavalu, mälu või mõtlemisvõime nõrgenemine, ebatavaline käitumine.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Kymriahit säilitada**

### **Järgnev teave on ainult arstidele.**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud infusioonikoti sildil pärast EXP.

Säilitada ja transportida temperatuuril alla -120 °C. Sulatada alles vahetult enne kasutamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib.

Ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud vererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali puhul peab järgima kohalikke bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirju.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Kymriah sisaldab**

- Kymriahi toimeainet nimetatakse tisageenlekleutseeliks. Iga Kymriahi infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas kontsentratsioonis tisageenlekleutseeli rakudispersiooni, autoloogseid T-rakke, mis on geneetilise modifikatsiooni teel pandud ekspresseerima anti-CD19 kimäärset antigeenireseptorit (CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke). 1 või mitu kotti sisaldavad kokku  $1,2 \times 10^6$  ...  $6 \times 10^8$  CAR+ elujõulisi T-rakke.
- Teised koostisosad on glükoos, naatriumkloriid, humaanalbumiini lahus, dekstraan 40 süstimiseks, dimetüülsulfoksiid, naatriumglükonaat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, naatrium-N-atsetüültrüptofanaat, naatriumkaprülaat, alumiinium ja süstevesi. Vt lõik 2, „Kymriah sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja dekstraan 40“.

### **Kuidas Kymriah välja näeb ja pakendi sisu**

Kymriah on raku infusioonidispersioon. See on saadaval infusioonikotis, mis sisaldab hägusat kuni selget, värvitut kuni kergelt kollakat rakkude dispersiooni. Iga kott sisaldab 10 ml kuni 50 ml dispersiooni.



**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

**CELLFORCURE**

ZA de Courtabœuf  
11 avenue des Tropiques  
91940 Les Ulis  
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

### Infusioonikoti ettevalmistus

Kymriahi sulatamise ja infusiooni aeg peavad oleme koordineeritud. Infusiooni aeg tuleb kinnitada eelnevalt ja algusaeg kohandada sulatamisega nii, et Kymriah on infundeerimiseks saadaval, kui patsient on valmis. Kui Kymriah on sulanud ja saavutanud toatemperatuuri (20 °C...25 °C), manustatakse see infusiooni teel 30 minuti jooksul, et säilitada preparaadi maksimaalne elujõulisus, hõlmates võimalikku katkestust infusiooni ajal.

Sulatamise ajal tuleb infusioonikott panna teise, steriilse koti sisse, et kaitsta ühenduskohti saastumise eest ja vältida pritsmeid koti ebatõenäolise lekke korral. Kymriah tuleb sulatada temperatuuril 37 °C kas vesivanni või kuivsulatamise meetodil, kuni infusioonikotis ei ole enam näha jääd. Pärast sulatamist tuleb kott sulatusseadmest otsekohe eemaldada ja hoida kuni infundeerimiseni toatemperatuuril (20 °C...25 °C). Kui raviannuse manustamiseks on saadud rohkem kui üks infusioonikott (vaadake partii sertifikaadist, mitmest kotist üks annus moodustub), tuleb järgmine kott sulatada alles siis, kui eelneva koti sisu on manustatud.

Kymriahit ei tohi töödelda. Näiteks ei tohi Kymriahit enne infusiooni pesta (tsentrifuugida ja uues keskkonnas resuspendeerida).

Infusioonikotti (-kotte) tuleb enne sulatamist kontrollida võimalike pragude või mõrade suhtes. Kui tundub, et infusioonikott on kahjustatud või lekib, ei tohi selle sisu manustada ja see tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirjadele.

### Manustamine

Kymriahi intravenoosse infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on immuunsupresseeritud patsientide ravikogemus ning kes on saanud anafülaksia ravi alase ettevalmistuse. Tuleb tagada, et üks annus totalsilizumabi patsiendi kohta ja elustamisvahendid oleksid käepärast enne infusiooni ja taastumisperioodi jooksul. Haiglatel peab olema ligipääs totalsilizumabi täiendavatele annustele 8 tunni jooksul. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad kohapeal enne infusiooni olema tagatud totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Patsiendi isik peab ühtima patsiendiandmetega infusioonikotil. Kymriah on ainult autoloogseks kasutamiseks. Kymriah manustatakse intravenoosse infusioonina lateksivaba infusioonisüsteemi kaudu, mis ei sisalda leukotsüütide filtrit, ligikaudu 10...20 ml minutis isevoolu teel. Manustada tuleb kogu infusioonikottide sisu. Süsteemi eeltäitmiseks enne infusiooni ja infusioonijärgseks loputamiseks kasutatakse steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Kui kogu Kymriahi maht on manustatud, tuleb infusioonikotti loputada 10...30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada võimalikult paljude rakkude manustamine patsiendile.

### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kymriah sisaldab geneetiliselt modifitseeritud inimese vererakke. Järgida tuleb hävitamise kohta kehtivaid kohalikke bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirju.

Kõiki materjale, mis on olnud kontaktis Kymriahiga (tahked ja vedeljäätmed), tuleb käsitleda ja hävitada potentsiaalselt nakkusohlike jäätmetena vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirjadele.

Kymriahit tuleb transportida asutusesiseselt suletud, purunematutes ja lekkekindlates konteinerites.

Kymriah valmistatakse leukaferesi käigus kogutud patsiendi autoloogsest verest. Patsiendi leukaferesi materjali ja Kymriahiga võib kaasneda viiruste ülekandumise oht tervishoiutöötajatele preparaadi käsitlemise käigus. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad leukaferesi materjali või Kymriahi käsitlemisel rakendama vajalikke ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

#### **IV LISA**

### **EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ÜHE AASTA PIKKUSE MÜÜGIKAITSE KOHTA**

## **Euroopa Raviameti järeldused:**

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.