

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise 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 immunotsellulaarne ravi, 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.

1-3 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 retsidiiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia raviks lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat;
- retsidiiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset raviliini.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kymriahit peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses. Ravi peab alustama sellise tervishoiutöötaja juhendamisel ja jälgimisel, kellel on hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate ravikogemus ning väljaõpe Kymriahi manustamiseks ja vastavate patsientide eest hoolitsemiseks. Tsütokiini vabanemise sündroomi puhuks peab enne infusiooni olema käepärast minimaalselt neli annust totsilizumabi ja elustamisvahendid.

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 täiskasvanud patsientidel*

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

#### Ravieelne ettevalmistus (lümfotsüüte vähendav keemiaravi)

Enne Kymriahi infusiooni on soovitatav manustada lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, välja arvatud juhul, kui ühe nädala jooksul enne infusiooni on leukotsüütide arv  $\leq 1000$  rakku/ $\mu\text{l}$ .

Kymriahit on soovitatav manustada 2...14 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõppu. Tuleb olla kindel, et Kymriah on enne lümfotsüüte vähendava režiimiga alustamist kättesaadav. Kui lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpu ja infusiooni vaheline aeg on üle 4 nädala ning leukotsüütide arv on  $>1000$  rakku/ $\mu\text{l}$ , tuleb enne Kymriahi infusiooni manustada uuesti lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

#### B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia

Soovitatav lümfotsüüte vähendava keemiaravi skeem on järgmine:

- fludarabiin (intravenoosselt  $30 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas 4 päeva jooksul) ja tsüklofosfamiid (intravenoosselt  $500 \text{ mg/m}^2$  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  $500 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas 2 päeva jooksul) ja etoposiid (intravenoosselt  $150 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas 3 päeva jooksul, mille manustamist alustatakse koos tsütarabiini esimese annusega).

### Difuusne B-suurrakkliimfoom

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).

Lümfotsüüte vähendava keemiaravi võib ära jätta, kui patsiendi valgevererakkude arv on 1 nädala jooksul enne Kymriahi infusiooni  $\leq 1000$  rakku/ $\mu$ l.

### Premedikatsioon

Et viia võimalikud ägedad infusiooniga seotud reaktsioonid miinimumini, on soovitatav patsientidele premedikatsiooniks manustada paratsetamooli 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

Kymriah-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 tsütokiini vabanemise sündroomi, neuroloogiliste häirete ja teiste mürgistuse nähtude ja sümptomite suhtes. Arstid peavad kaaluma patsiendi haiglasse jätmist esimeseks 10 päevaks pärast infusiooni või esimeste tsütokiini 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 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-suurrakkliimfoom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL):* 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:* üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

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

Puudub kogemus Kymriahi tootmisega patsientidele, kelle test aktiivse HBV, HCV või HIV suhtes on positiivne. Seetõttu ei võeta nendelt patsientidelt leukaafereesi matejali Kymriahi tootmiseks.

### Manustamisviis

Kymriahi manustatakse ainult intravenoosselt.

### Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist

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

### 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.

Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Arvesse peab võtma lümfotsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Ravi edasilükkamise põhjused

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

- eelnevast 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 või lümfoomi märkimisväärne kliiniline halvenemine pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

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

Kymriah-ravi saavad patsiendid ei tohi doonorina siirdamiseks 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.

### Tsütokiini vabanemise sündroom

Kymriahi infusiooni järgselt on sagedasti täheldatud tsütokiini vabanemise sündroomi, sealhulgas surmaga lõppevaid või eluohtlikke juhtumeid (vt lõik 4.8). Peaaegu kõikidel juhtudel tekkis tsütokiini vabanemise sündroom 1...10 päeva (avaldumise mediaan 3 päeva) pärast Kymriahi infusiooni. Tsütokiini vabanemise sündroomi taandumise mediaanaeg oli 7 päeva.

Tsütokiini vabanemise sündroomi sümptomite hulka võivad kuuluda kõrge palavik, külmavärinad, lihasvalu, liigesvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, higistamine, lööve, isutus, väsimus, peavalu, hüpotensioon, entsefalopaatia, hingeldus, tahhüpnöe ja hüpoksia. Täheldatud on täiendavad kõrvaltoimeid organsüsteemide poolt, sealhulgas mööduvat südamepuudulikkust ja arütmiaid, neerupuudulikkust, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse ning bilirubiinisalduse suurenemist. Mõningatel juhtudel on tsütokiini vabanemise sündroomi foonil tekkinud dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK) madala fibrinogeeni tasemega, kapillaaride lekke sündroom ja hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos/makrofaagide aktivatsiooni sündroom (HLM/MAS). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nende kõrvaltoimete nähtude või sümptomite, sealhulgas palaviku suhtes.

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel on raske tsütokiini vabanemise sündroomi riskitegurid järgmised: suur infusioonieelne kasvajakoomus, kontrollimatu või suurenev kasvajakoomus pärast lümfotsüütide vähendavat keemiaravi, äge infektsioon ja palaviku või tsütokiini vabanemise sündroomi varajane teke pärast Kymriahi infusiooni. Raske tsütokiini vabanemise sündroomi riskitegurid DLBCLiga täiskasvanud patsientidel pole teada.

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

### Kymriahiga seotud tsütokiini vabanemise sündroomi ravi

Tsütokiini vabanemise sündroomi ravitakse üksnes kliinilise pildi põhjal ja vastavalt tabelis 1 toodud tsütokiini vabanemise sündroomi ravi algoritmile. Kymriahiga seotud mõõduka või raske tsütokiini vabanemise sündroomi korral on manustatud IL-6 vastast ravimit totsilizumabi ning minimaalselt neli annust totsilizumabi peab olema koha peal olemas ja kättesaadav manustamiseks enne Kymriahi infusiooni. 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 tsütokiini vabanemise sündroomi raviks ei ole soovitatav.

**Tabel 1 Tsütokiini vabanemise sündroomi ravi algoritm**

<b>Tsütokiini vabanemise sündroomi raskusaste</b>	<b>Tegevus</b>
<b><i>Prodromaalsündroom:</i></b> subfebriilne palavik, väsimus, anoreksia	Jälgimine; infektsiooni välistamine; antibiootikumid vastavalt kohalikele juhistele (febriilne neutropeenia); sümptomaatiline ravi.
<b><i>Tsütokiini vabanemise sündroom, mis vajab kerget sekkumist- üks või enam järgnevaist:</i></b> – Kõrge palavik – Hüpoksia – Kerge hüpotensioon	Palavikualandajad, hapnik, intravenoossed vedelikud ja/või madalas annuses vasopressorid vastavalt vajadusele.
<b><i>Tsütokiini vabanemise sündroom, mis vajab mõõdukat kuni agressiivset sekkumist- üks või enam järgnevaist:</i></b> – Hemodünaamika ebastabiilsus, hoolimata intravenoossest vedelikravist ja vasopressorite manustamisest – Respiratoorse distressi süvenemine, sealhulgas kopsuinfiltraadid, suurenev hapnikuvajadus (sh kõrgvooluhapnik) ja/või mehaanilise ventilatsiooni vajadus – Kliinilise seisundi kiire halvenemine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kõrges annuses või mitu vasopressorit, hapnik, mehaaniline ventilatsioon ja/või toetav ravi vastavalt vajadusele.</li><li>• Totsilizumab:<ul style="list-style-type: none"><li>– Patsiendi kehakaal alla 30 kg: intravenoosselt 12 mg/kg 1 tunni jooksul</li><li>– Patsiendi kehakaal <math>\geq 30</math> kg: intravenoosselt 8 mg/kg 1 tunni jooksul (maksimaalne annus 800 mg)</li></ul></li></ul> <p>Kui kliinilist paranemist ei toimu, korrata totsilizumabi manustamist minimaalselt 8-tunnise intervalliga.</p> <p>Kui totsilizumabi teine annus ei toimi, kaaluda tsütokiini vabanemise sündroomi raviks kolmanda totsilizumabi annuse manustamist või alternatiivsete meetmete rakendamist.</p> <p>Piiratud kokku maksimaalselt 4 totsilizumabi annuseni.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kui 12 kuni 18 tunni jooksul pärast esimest totsilizumabi annust ei toimu kliinilist paranemist, või seisund halveneb ükskõik mis ajal, manustada 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas, kuni vasopressoreid ja suure juurdevooluga hapnikku pole enam vaja, ning seejärel alandada annust.</li></ul>

## 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 krambihood, afaasia ja kõnehäire. Enamik neuroloogilisi häireid tekkis 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni ja need olid mööduvad. Mediaanaeg neuroloogiliste häirete alguseni oli 7 päeva B-rakulise ALLi ja DLBCLi korra. Mediaanaeg lahenduseni oli 7 päeva B-rakulise ALLi ja 12 päeva DLBCLi korral. Neuroloogilised häired võivad avalduda samaaegselt tsütokiini vabanemise sündroomiga, pärast tsütokiini vabanemise sündroomi taandumist või tsütokiini vabanemise sündroomi puudumisel.

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

### Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

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

Kymriahi infusiooni järgselt on patsientidel sagedasti tekkinud tõsised infektsioonid, sealhulgas eluohtlikud või surmaga lõppevad infektsioonid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude ja sümptomite suhtes ning neid vastavalt ravida. Vajaduse korral tuleb enne Kymriah-ravi ja selle ajal manustada profülaktiliselt antibiootikume ja võtta külvivid. Infektsioonid raskendavad teadaolevalt samaaegse tsütokiini vabanemise sündroomi kulgu ja ravi.

Kymriahi infusiooni järgselt on patsientidel sagedasti täheldatud febrilset neutropeeniat ja see võib esineda samaaegselt tsütokiini 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 Kymriah-ravi järgselt täieliku remissiooni, võib sellest tingitud madal immunoglobuliinide tase suurendada riski infektsioonide tekkeks. Vastavalt vanusele ja eriomastele standardjuhistele tuleb olla tähelepanelik infektsiooninähtude ja sümptomite avastamise suhtes.

### Kauakestvad tsütopeniad

Patsientidel võivad tsütopeniad püsida mitmeid nädalaid pärast Kymriahi infusiooni ja nende korral tuleb tegutseda vastavalt tavajuhistele. Enamikel patsientidel, kellel esinesid tsütopeniad 28. päeval pärast Kymriah-ravi, taandusid need 2. või väiksema raskusastmeni kolme 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 tsütokiini vabanemise sündroomi sümptomeid ja neid ei soovitata manustada esimese 3 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni või kuni tsütokiini vabanemise sündroomi taandumiseni.

### Sekundaarsed pahaloomulised kasvujad

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



### Hüpagammaglobulineemia

Hüpagammaglobulineemia ja agammaglobulineemia võivad tekkida Kymriahi infusiooni järgselt täielikus remissioonis olevatel patsientidel. Pärast Kymriah-ravi tuleb jälgida immunoglobuliinide taset. Madala immunoglobuliinide tasemega patsientidel tuleb rakendada ennetavaid meetmeid nagu ettevaatusabinõusid infektsioonide vältimiseks, antibiootikumprofülaktikat ja immunoglobuliini asendusravi vastavalt vanusele ja tavajuhistele.

### Elusvaktsiinid

Immuniseerimise ohutust elusviirusvaktsiinidega Kymriah-ravi ajal või pärast seda pole uuritud. Vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega ei ole soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi alustamist, Kymriah-ravi ajal ja kuni ravijärgse immuunsuse taastumiseni (vt lõik 4.5).

### Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

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

### 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 luüti siirdamine

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

### HBV reaktiveerumine

B-rakkude vastu suunatud ravimeid saavatel patsientidel võib tekkida HBV reaktiveerumine, mis mõningatel juhtudel viib fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surma tekkeni.

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.

### 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

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 10 mg dekstraan 40 ja 82,5 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ml kohta. Mõlemad ained võivad põhjustada pärast parenteraalset manustamist anafülaktilist reaktsiooni. Patsiente, kes pole varem dekstraani või DMSOga kokku puutunud, peab infusiooniperioodi esimeste minutite 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. Madalas annuses steroidide manustamine vastavalt tsütokiini vabanemise sündroomi ravi algoritmidele 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 Kymriah-ravi ajal või pärast seda pole uuritud. Vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega ei ole soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi alustamist, Kymriah-ravi ajal ja kuni ravijärgse immuunsuse taastumiseni.

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

### Rasestumisvõimelised naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne Kymriah-ravi alustamist 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 soovituseliseks kontratseptsiooni kestuse kohta pärast Kymriah-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. Kymriah-ravi järgse rasestumise osas tuleb nõu pidada raviarstiga. Kymriah-ravi saanud rasedatel võib esineda hüpogammaglobulineemia. Kymriah-ravi saanud emade vastündinud 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 krambihooegade tekkevõimaluse tõttu on Kymriah-ravi saavatel patsientidel infusioonile järgneva 8 nädala jooksul oht teadvus- või koordinatsioonihäirete tekkeks.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

##### *B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia*

Kõige sagedasemad mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid tsütokiini vabanemise sündroom (77%), infektsioonid (65%), hüpogammaglobulineemia (47%), pürektsia (40%) ja söögiisu vähenemine (39%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid kirjeldati 88%-l patsientidest. Kõige sagedasem 3. ja 4. raskusastme mittehematoloogiline kõrvaltoime oli tsütokiini vabanemise sündroom (47%).

Kõige sagedasemad 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid valgevererakkude arvu vähenemine (99%), neutrofiilide arvu vähenemine (95%), lümfotsüütide arvu vähenemine (95%), trombotsüütide arvu vähenemine (77%) ja hemoglobiinisalduse langus (53%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (83% patsientidest) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (46% patsientidest).

##### *Difuusne B-suurrakkliimfoom*

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati 111 Kymriahi infusiooni saanud patsiendil ühes ülemaailmses mitmekeskuselises rahvusvahelises uuringus, st käimasolevas keskses kliinilises uuringus CCTL019C2201.

Kõige sagedasemad mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid tsütokiini vabanemise sündroom (58%), infektsioonid (54%), pürektsia (35%), kõhulahtisus (32%), iiveldus (29%), hüpotensioon (26%) ja väsimus (26%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimetest teatati 89%-l patsientidest. Kõige sagedasemad 3. ja 4. raskusastme mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid infektsioonid (32%) ja tsütokiini vabanemise sündroom (22%).

Kõige sagedasemad (>25%) 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid lümfotsüütide arvu vähenemine (95%), neutrofiilide arvu vähenemine (81%), valgevererakkude arvu vähenemine (77%), hemoglobiinisalduse langus (59%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (55%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (85%) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (49%).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati 75 ja 111 patsiendil käimasolevates kesksetes kliinilistes uuringutes (CCTL019B2202 ja CCTL019C2201). Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 2) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi, kus kõige sagedasemad 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**

Kõrvaltoime (MedDRA organsüsteemi klass)	Uuringud B2202 (N=75) + C2201 (N=111)	
	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Sage ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )
Infektsioonid ja infestatsioonid <sup>a)</sup>	Infektsioon – täpsustamata tekitaja Viirusinfektsioonid Bakteriaalsed infektsioonid Seeninfektsioonid	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia Leukopeenia Lümfopeenia Aneemia Trombotsütopeenia	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon Koagulopaatia Hemofagotsütaarne histiotsütoos Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiini vabanemise sündroom Hüpogammaglobulineemia <sup>b)</sup>	Transplantaat-peremehe-vastu haigus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine Hüpokaleemia Hüpofosfateemia Hüpokaltseemia Hüpomagneseemia Hüpoalbumineemia Hüperurikeemia Hüperglükeemia	Vedeliku ülekoormus Hüpermagneseemia Hüponatreemia Hüperfosfateemia Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	Deliirium <sup>c)</sup> Ärevus Unehäire <sup>d)</sup>	
Närvisüsteemi häired	Peavalu <sup>e)</sup> Entsefalopaatia <sup>f)</sup> Pearinglus	Treemor Perifeerne neuropaatia <sup>g)</sup> Kõnehäire <sup>h)</sup> Krambihood <sup>i)</sup> Ajuhemorraagia <sup>**</sup> Neuralgia Isheemiline ajuinfarkt
Südame häired	Tahhükardia <sup>j)</sup>	Südamepuudulikkus <sup>k)</sup> Arütmia <sup>l)</sup> Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon Hüpertensioon	Kapillaaride lekke sündroom Õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha <sup>m)</sup> Hüpoksia Hingeldus <sup>n)</sup> Kopsuturse Pleuraefusioon Tahhüpnöe	Ninaverejooks Kopsude infiltratsioon

Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine Kõhukinnisus Kõhuvalu <sup>o)</sup>	Suukuivus Suuverejooks Stomatiit Meteorism Astsiit Abdominaalne suletusrõhu-sündroom
Maksa ja sapiteede häired		Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve <sup>p)</sup>	Sügelus Erüteem Õine higistamine Petehhiad Liighigistus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Lihavalu Liigesevalu	
Neeru ja kuseteede häired	Äge neerukahjustus <sup>q)</sup>	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreksia Väsimus Tursed <sup>r)</sup> Valu <sup>s)</sup> Külmavärinad	Asteenia Gripitaoline haigus Multiorganpuudulikkuse sündroom
Uuringud	Hemoglobiinisalduse vähenemine* Lümfotsüütide arvu vähenemine* Valgevererakkude arvu vähenemine* Neutrofiilide arvu vähenemine* Trombotsüütide arvu vähenemine* Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Vere bilirubiinisalduse suurenemine Rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine Kaalulangus	Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine Vere fibrinogeenisisalduse vähenemine Seerumi ferritiinisalduse suurenemine Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine Fibriini d-dimeeri tõus Protrombiiniaja pikenemine

- a) Esitletud infektsioonid ja infestatsioonid kajastavad MedDRA HLG (high-level group term) termineid.
- b) Hüpagammaglobulineemia hõlmab: immunoglobuliinide sisalduse vähenemine, immunoglobuliin A sisalduse vähenemine veres, immunoglobuliin G sisalduse vähenemine veres, immunoglobuliin M sisalduse vähenemine veres, immuunpuudulikkuse ühine näitaja ja hüpagammaglobulineemia.
- c) Deliirium hõlmab: rahutus, deliirium, hallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, ärrituvus ja rahutus.
- d) Unehäire hõlmab: unehäire, unetus ja õudusunenäod.
- e) Peavalu hõlmab: peavalu ja migreen.
- f) Entsefalopaatia hõlmab: teadvuse hägustumine, vaimse seisundi muutused, automatism, kognitiivsed häired, segasusseisund, tähelepanuhäired, entsefalopaatia, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, somnolentsus, letargia, mäluhäired, metaboolne entsefalopaatia ja ebanormaalne mõtlemine.
- g) Perifeerne neuropaatia hõlmab: paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neutropaatia, hüperesteesia ja hüpoesteesia.
- h) Kõnehäire hõlmab: kõnehäire, düsartria ja afaasia.
- i) Krambihood hõlmab: krambihood, generaliseerunud toonilis-kloonilised hood ja epileptiline staatus.
- j) Tahhükardia hõlmab: siinustahhükardia ja tahhükardia.
- k) Südamepuudulikkus hõlmab: südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, kaasasündinud südamepuudulikkus ja parema vatsakese düsfunktsioon.
- l) Arütmia hõlmab: kodade virvendus ja supraventrikulaarne tahhükardia.
- m) Köha hõlmab: köha, produktiivne köha ja ülemiste hingamisteede köha sündroom.
- n) Düspnoe hõlmab: düspnoe, ekspiratoorne düspnoe, respiratoorne distress ja hingamispuudulikkus.
- o) Kõhuvalu hõlmab: kõhuvalu, ülakõhuvalu ja ebamugavustunne kõhus.
- p) Lööve hõlmab: lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve ja sügelev lööve.
- q) Äge neerukahjustus hõlmab: äge neerukahjustus, anuuria, asoteemia, vere kreatiniinitaseme tõus, neerupuudulikkus, neerutorukete düsfunktsioon ja neerutorukete nekroos.
- r) Tursed hõlmavad: perifeerne turse, üldine turse, lokaalne turse ja näoturse.
- s) Valu hõlmab: valu ja valu jäsemetes.
- \* Esinemissagedus põhineb laboritulemustel. Patsiente võetakse arvesse ainult kõige tõsisema täheldatud raskusastme järgi, mis pärast ravi algust tekkis.
- \*\* Koos teatatud sekundaarse ajutursega.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Tsütokiini vabanemise sündroom

Laste ja noorte täiskasvanute B-rakulise ALLi käimasolevates kliinilistes uuringutes (N=75) teatati tsütokiini vabanemise sündroomist 77%-l patsientidest (47% 3. või 4. raskusaste). 30 päeva jooksul pärast Kymriahi infusiooni tekkis kaks surmajuhtu: ühel patsiendil oli tsütokiini vabanemise sündroom ja progresseeruv leukeemia ning teisel patsiendil taanduv tsütokiini vabanemise sündroom koos abdominaalse suletusrõhu-sündroomi, koagulopaatia ja neerupuudulikkusega, kui intrakraniaalne hemorraagia viis surmlõppeni.

DLBCLi käimasolevas kliinilises uuringus (N=111) teatati tsütokiini vabanemise sündroomist 58%-l patsientidest (22% 3. või 4. raskusaste).

Tsütokiini vabanemise sündroomi hinnati Penn-skaala alusel järgnevalt: 1. raskusaste: kerged reaktsioonid, nt reaktsioonid, mis vajavad toetavat ravi; 2. raskusaste: mõõdukad reaktsioonid: nt reaktsioonid, mis vajavad intravenooset ravi; 3. raskusaste: rasked reaktsioonid, nt reaktsioonid, mis vajavad madalas annuses vasopressorite manustamist või lisahapnikku; 4. raskusaste: eluohtlikud reaktsioonid, nt need, mis vajavad kõrges annuses vasopressorite manustamist või intubatsiooni; 5. raskusaste: surm.

Tsütokiini vabanemise sündroomi ravi vt lõik 4.4 ja tabel 1.

#### Febriilne neutropeenia ja infektsioonid

Rasket febrilset neutropeeniat (3. või 4. raskusaste) täheldati 36%-l B-rakulise ALLiga lastest ja noortest täiskasvanud patsientidest ning 15%-l DLBCLiga patsientidest. Febriilse neutropeenia ravi enne ja pärast Kymriahi infusiooni vt lõik 4.4.

Rasked infektsioonid (3. ja suurem raskusaste), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga, tekkisid Kymriahi infusiooni järgselt 44%-l B-rakulise ALLiga patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 65% (täpsustamata 49%, viirusinfektsioonid 32%, bakteriaalsed infektsioonid 24% 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 32%-l DLBCLiga patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 54% (täpsustamata 44%, bakteriaalsed infektsioonid 10%, seeninfektsioonid 10% ja viirusinfektsioonid 8%) (vt lõik 4.4). 34%-l patsientidest tekkis mis tahes tüüpi infektsioon 8 nädala jooksul.

#### Kauakestvad tsütopeeniad

Tsütopeeniad on Kymriah-ravis väga sagedased.

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel teatati laboratoorsete leidude põhjal 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniast, mis ei taandunud 28. päevaks. Nendeks olid leukopeenia (55%), neutropeenia (53%), lümfopeenia (43%), trombotsütopeenia (41%) ja aneemia (12%).

DLBCLiga patsientidel teatati laboratoorsete leidude põhjal 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniast, mis ei taandunud 28. päevaks. Nendeks olid trombotsütopeenia (41%), lümfopeenia (28%), neutropeenia (24%), leukopeenia (21%) ja aneemia (14%).

#### Neuroloogilised kõrvaltoimed

Enamik neuroloogilisi 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 40%-l patsientidest (13% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni. DLBCLiga patsientidel tekkisid entsefalopaatia ja/või deliiriumi ilmingud 21%-l patsientidest (12% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni.

#### Hüpopogammaglobulineemia

Hüpopogammaglobulineemiast teavitati 47%-l patsientidest, keda raviti Kymriahiga r/r ALLi suhtes, ja 14%-l patsientidest r/r DLBCLiga.

Kymriah-ravi saavatel naistel võib olla hüpopogammaglobulineemia. Kymriah-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 ja B2205J, 84,6%) ja täiskasvanud DLBCLiga patsientidel (C2201, 91,4%).

Ravitekkelisi anti-mCAR19 antikehasid täheldati 34,6% lastel ja noortel täiskasvanud ALLiga patsientidel ja 5% täiskasvanud DLBCLiga 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 ja täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse DLBCLiga patsientidel.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ei kohaldata.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakavastased ained, ATC-kood: ei ole veel omistatud

### Toimemehhanism

Tisageenlekleutseel on autoloogne immunotsellulaarne vähiravi, mis hõlmab patsiendi enda T-rakkude reprogrammeerimist kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kodeeriva transgeeniga, et tuvastada ja elimineerida CD19 ekspresseerivad rakud. CAR sisaldab hiire üheaheelalist antikeha fragmenti, mis tunneb ära CD19 ning seondub 4-1BB (CD137) ja CD3 dzeeta intratsellulaarsete signaaliülekanne domeenidega. CD3 dzeeta komponent on vajalik T-rakkude aktivatsiooni ja kasvajakavastase 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) ja kahes toetavas (B2205J ja B2101J) avatud ühe rühmaga uuringus (kokku 160 patsienti vanuses kuni 25 aastat) hinnati Kymriah-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 leukaafereesi produktid ja need külmsäilitati.

Keskne uuring (B2202) on mitmekeskuseline ühe rühmaga II faasi uuring r/r B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Uuringusse kaasatud 92-st patsiendist 75 said Kymriahi infusiooni; 7 patsiendile (8%) ei saanud Kymriahit valmistada; katkestamise põhjused enne Kymriahi infusiooni olid surm (n=7; 8%) või kõrvaltoimed (n=3; 3%), mis tekkisid kliinilises uuringus Kymriahi valmistamist oodates.



Põhiline teave uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsientide algandmete kohta on toodud tabelis 3. Kokku 72 patsienti 75-st 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=92 n (%)</b>	<b>Infusiooni saanud N=75 n (%)</b>
<b>Vanus (aastad)</b>		
Keskmine (standardhälve)	12,0 (5,43)	12,0 (5,28)
Mediaan (minimaalne - maksimaalne)	11,0 (3...27)	11,0 (3...23)
<b>Vanuserühm (aastad) - n (%)</b>		
<10 aastat	39 (42,4)	31 (41,3)
≥10 aastat ja <18 aasta	37 (40,2)	31 (41,3)
≥18 aastat	16 (17,4)	13 (17,3)
<b>Sugu - n (%)</b>		
Mehed	52 (56,5)	43 (57,3)
Naised	40 (43,5)	32 (42,7)
<b>Haigusseisund (%)</b>		
Primaarne refraktaarne <sup>1</sup>	8 (8,7)	6 (8,0)
Haiguse retsidiiv <sup>2</sup>	84 (91,3)	69 (92,0)
<b>Eelnev tüviraku siirdamine - n (%)</b>		
0	37 (40,2)	29 (38,7)
1	48 (52,2)	40 (53,3)
2	7 (7,6)	6 (8,0)
<sup>1</sup> Primaarne refraktaarne: morfoloogilise täieliku remissiooni puudumine enne uuringut;		
<sup>2</sup> Haiguse retsidiiv: vähemalt üks retsidiiv enne uuringut		

Efektiivsuse hindamiseks olid kasutusel esmane tulemusnäitaja, milleks oli üldine remissiooni määr (*overall remission rate*, ORR) 3 kuu jooksul pärast infusiooni, mille määras kindlaks sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee*, IRC), remissiooni kestus (*duration of remission*, DOR) ja täieliku remissiooni (*complete remission*, CR) või täieliku remissiooni mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega (*complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) saavutanud patsientide protsent, kellel oli voolutsütomeetria abil määratud minimaalne jääkhaigus (*minimal residual disease*, MRD) <0,01% (MRD-negatiivsed). ORR hõlmas CR ja CRi. Selle uuringu efektiivsustulemused on toodud tabelis 4. ORR oli järjepidev kõigi alarühmade lõikes. Seitsmele patsiendile, kes saavutasid Kymriahi infusiooni järgselt CR/CRi, tehti remissioonis olles siirdamine. Kymriahit manustati kvalifitseeritud Kymriahi ravikeskuses statsionaarselt ja ambulatoorselt.

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=58). Ravile reageerinud patsientide (n=48) seas oli PedsQL üldskoori keskmine muutus (*standard deviation*, SD) võrreldes algväärtusega 3. kuul 13,5 (13,5), 6. kuul 16,9 (17,6) ja 12. kuul 27,2 (21,7) ning EQ-5D VAS skoori keskmine muutus võrreldes algväärtusega 3. kuul 16,5 (17,5), 6. kuul 15,9 (20,1) ja 12. kuul 24,7 (18,6), mis näitab HRQoL-i üldist kliiniliselt olulist paranemist pärast Kymriahi infusiooni.

#### *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 tsütokiini 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 püsisid elus 1,5...2 aastat pärast infusiooni.

**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=92</b>	<b>Infusiooni saanud patsiendid N=75</b>
<b>Üldine remissiooni määr (ORR)<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95% CI	<b>61 (66,3)</b> (55,7; 75,8) p<0,0001	<b>61 (81,3)</b> (70,7; 89,4) p<0,0001
CR <sup>3</sup> , n (%)	45 (48,9)	45 (60,0)
CRi <sup>4</sup> , n (%)	16 (17,4)	16 (21,3)
<b>Põhiline teisene tulemusnäitaja</b>	<b>N=92</b>	<b>N=75</b>
CR või CRi MRD-negatiivse luuüdiga <sup>5,6</sup> , n (%) 95% CI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p<0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p<0,0001
<b>Remissiooni kestus (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=61</b>	<b>N=61</b>
% juhtumivaba elulemuse tõenäosus 6. kuul	79,5	79,5
Mediaan (kuud) (95% CI)	Saavutamata (8,6; NE <sup>9</sup> )	Saavutamata (8,6; NE)
<b>Muu teisene tulemusnäitaja</b>	<b>N=92</b>	<b>N=75</b>
Üldine elulemus (OS) <sup>8</sup>		
% elulemuse tõenäosus 6. kuul	77,4	90,3
% elulemuse tõenäosus 12. kuul	70,3	76,4
Mediaan (kuud) (95% CI)	19,4 (14,8; NE)	19,1 (15,2; 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 luuüdis, 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 luuüdis, tsirkuleerivaid blaste veres peab olema <1%, puuduvad ekstramedullaarse haiguse tunnused ning ei toimu perifeerse vere rakkude arvu täielikku taastumist vereülekandegaga 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=61).		
<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		

### Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL)

Avatud keskses ühe rühmaga uuringus hinnati Kymriah-ravi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) difuusse B-suurrakklümfoomiga (DLBCL) täiskasvanud patsientidel, kes said  $\geq 2$  keemiaraviliini, 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) on mitmekeskuseline ühe rühmaga II faasi uuring retsidiveerunud või refraktaarse DLBCLiga täiskasvanud patsientidel. 165-st uuringusse kaasatud patsiendist 111 said Kymriahi infusiooni (4 infusiooni kohta oli analüüsi ajal otsus tegemata); 12 patsiendile (7%) ei saanud Kymriahit valmistada. Ligikaudu 30% patsientidest lõpetas uuringu enne Kymriahi manustamist. Lõpetamise põhjused enne Kymriahi infusiooni olid surm (n=16; 10%), arsti otsus/põhihaiguse süvenemine (n=16; 10%), patsiendi otsus (n=3; 2%) või kõrvaltoimed (n=2; 1%), mis tekkisid kliinilises uuringus Kymriahi valmistamist oodates.

Põhiline teave uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsientide algandmete kohta on toodud tabelis 5. Enne uuringuga liitumist või selle ajal koguti kõigilt patsientidelt leukaferesei algmaterjal, mis külmsäilitati. Enamik patsiente (101/111, 91%) said haiguse stabiliseerimiseks sildamist (*bridging*). 103 patsienti 111-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=165 n (%)</b>	<b>Infusiooni saanud N=111 n (%)</b>
<b>Vanus (aastad)</b>		
Keskmine (standardhälve)	56 (12,9)	54 (13,0)
Mediaan (minimaalne – maksimaalne)	59 (22...76)	56 (22...76)
<b>Vanuserühm (aastad) - n (%)</b>		
<65 aasta	118 (71,5)	86 (77,5)
$\geq 65$ aasta	47 (28,5)	25 (22,5)
<b>Sugu - n (%)</b>		
Mehed	103 (62,4)	68 (61,3)
Naised	62 (37,6)	43 (38,7)
<b>Eelnev hematopoeetiline tüviraku siirik – n (%)</b>		
Ei	93 (56,4)	57 (51,4)
Jah	72 (43,6)	54 (48,6)
<b>III/IV haigusfaas uuringu alguses - n (%)</b>		
Ei	36 (21,8)	27 (24,3)
Jah	129 (78,2)	84 (75,7)
<b>Eelnevate kasvajakavastaste ravide arv – n (%)</b>		
1	6 (3,6)	5 (4,5)
2	72 (43,6)	49 (44,1)
3	51 (30,9)	34 (30,6)
$\geq 4$	36 (21,8)	23 (20,7)
<b>Haigusseisund (%)</b>		
Refraktaarne viimase raviliiniga	96 (58,2)	61 (55,0)
Retsidiiv viimase raviliiniga	69 (41,8)	50 (45,0)

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). ORR oli järjepidev kõigi alarühmade lõikes.

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

	<b>Uuringusse kaasatud patsiendid</b>	<b>Infusiooni saanud patsiendid</b>
<b>Esmane tulemusnäitaja</b>	<b>N=165</b>	<b>EAS<sup>5</sup> põhikohort<sup>6</sup> N=93</b>
<b>Üldine ravivastuse määr (ORR) (CR+PR)<sup>1</sup>, n (%)</b>	<b>56 (33,9)</b>	<b>48 (51,6)</b>
95% CI	(26,8; 41,7)	(41,0; 62,1)
CR, n (%)	40 (24,2)	37 (39,8)
PR, n (%)	16 (9,7)	11 (11,8)
Ravivastus 3. kuul	N=165	N=93
ORR (%)	39 (23,6)	35 (37,6)
CR (%)	33 (20,0)	30 (32,3)
Ravivastus 6. kuul	N=165	N=92
ORR (%)	34 (20,6)	30 (32,6)
CR (%)	30 (18,2)	27 (29,3)
<b>Ravivastuse kestus (DOR)<sup>2</sup></b>	<b>N=56</b>	<b>N=48</b>
Mediaan (kuud) (95% CI)	Saavutamata (10,0; NE <sup>4</sup> )	Saavutamata (10,0; NE <sup>4</sup> )
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 6. kuul	66,7	68,2
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 12. kuul	63,7	65,1
<b>Muud teised tulemusnäitajad</b>		<b>FAS<sup>7</sup></b>
	<b>N=165</b>	<b>N=111</b>
Üldine elulemus (OS) <sup>3</sup>		
% elulemuse tõenäosus 6. kuul	56,2	62,1
% elulemuse tõenäosus 12. kuul	40,2	49,0
Mediaan (kuud) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,7 (6,6; NE)
<sup>1</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>2</sup>	DORi määratleti kui ajavahemikku CRi või PRi saavutamisest (ükskõik kumb saabub esimesena) kuni retsidiivi või DLBCList tingitud surma tekkeni.	
<sup>3</sup>	OSi määratleti FASis kui aega Kymriahi infusiooni kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani (N=111) ja aega uuringusse kaasatud patsientidel uuringusse kaasamise kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani (N=165).	
<sup>4</sup>	Mittehinnatav.	
<sup>5</sup>	Efektiivsuse analüüsikogumi (EAS, <i>Efficacy analysis set</i> ) hõlmab patsiente, kes said Kymriahit vähemalt 3 kuud enne andmete kogumise kuupäeva.	
<sup>6</sup>	Esmast tulemusnäitajat analüüsiti kõigil patsientidel, kellele manustati Kymriahit Novartise US rajatistes.	
<sup>7</sup>	Täielik analüüsikogum (FAS, <i>Full analysis set</i> ) hõlmab kõiki Kymriahit saanud patsiente.	

## 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 DLBCLiga patsientidel (23% 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 kasvajate 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 ning r/r DLBCLiga patsientidele esines tüüpiliselt esialgne kiire ekspansioon, millele järgnes aeglasem bieksponentsiaalne langus.

### 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 7. Maksimaalne ekspansioon ( $C_{max}$ ) oli ligikaudu 2 korda suurem CR/CRi patsientidel (n=79) kui ravivastust mittesaavutanud (NR) patsientidel (n=10), mõõdetuna qPCR abil.

**Tabel 7 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=80	Ravivastust mittesaavutanud patsiendid (NR) N=11
$C_{max}$ (koopiat/ $\mu$ g)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	32 700 (163,4), 79	19 500 (123,7), 10
$T_{max}^{\ddagger}$ (päev)	Mediaan [min;max], n	9,83 [0,0111; 27,8], 79	20,0 [0,0278; 62,7], 10
$AUC_{0-28p}$ (koopiat/ $\mu$ g*päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	300 000 (193,4), 78	210 000 (111,7), 8
$T_{1/2}$ (päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	21,7 (196,8), 65	2,70 (154,4), 3
$T_{last}$	Mediaan [min;max], n	170 [17,8; 617], 80	28,8 [13,9; 376], 11

<sup>‡</sup>Kokku 5 patsiendil oli varajane  $T_{max}$  (<1 päeva), järgmine madalaim  $T_{max}$  esineb 5,7 päeva pärast. Varajane  $T_{max}$  ei pruugi näidata tõelist maksimaalset ekspansiooni, pigem näitab see transgeeni hulka kateetris, kust proov koguti.

## Rakuline kineetika difuusse B-suurrakklümfoomiga täiskasvanud patsientidel

Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajate kokkuvõte DLBCLiga patsientidel on toodud allpool tabelis 8.

**Tabel 8 Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajad r/r difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel kliinilise ravivastuse järgi 3.kuul**

Näitaja	Koondstatistika	Ravivastuse saavutanud patsiendid (CR ja PR) N=35	Ravivastust mittesaavutanud patsiendid (SD/PD/teadmata) N=58
C <sub>max</sub> (koopiat/μg)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	6210 (226,1), 35	5100 (372,6), 51
T <sub>max</sub> (päev)	Mediaan [min;max], n	9,83 [5,78; 16,8], 35	8,86 [3,04; 27,7], 51
AUC <sub>0-28p</sub> (koopiat/μg*päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	64300 (156,1), 33	64800 (301,1), 42
T <sub>1/2</sub> (päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	91,3 (200,7), 22	15,4 (156,0), 34
T <sub>last</sub>	Mediaan [min;max], n	289 [18,0; 693], 35	57,0 [16,0; 374], 48

### Jaotumine

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel on tisageenlekleutseeli leidunud veres ja luuüdis üle 2 aasta (uuring B2101J). 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 2 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 ravivastust mittesaavutanud patsientidel.

### Eritumine

Kymriahi eliminatsiooniprofiil hõlmab bieksponentsiaalset langust perifeerses veres ja luuüdis.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Puudub selge seos annuse ja AUC<sub>0-28p</sub> või C<sub>max</sub> väärtuste vahel.

### Patsientide erirühmad

#### Eakad

Rakulise kineetika näitajate *versus* vanuse (22...76 aastat) hajuvusgraafikud ei näidanud olulist seost rakulise kineetika näitajate (AUC<sub>0-28p</sub> ja C<sub>max</sub>) ja vanuse vahel.

#### Sugu

Sugu ei ole oluline tunnus, mis mõjutaks tisageenlekleutseeli ekspansiooni B-rakulise ALLi ja DLBCLiga patsientidel. Kymriah-ravi sai uuringus B2202 43% nais- ja 57% meespatsienti ning uuringus C2201 39% nais- ja 61% meespatsienti.

### Rass/etniline kuuluvus

On piiratud hulgal andmeid rassi/etniline kuuluvuse mõju kohta Kymriahi ekspansioonile ALLiga lastel ja noortel täiskasvanutel ning DLBCLiga patsientidel. Uuringutes B2202 ja B2205J olid 79,8% patsientidest valge rassi esindajad, 7,7% asiaadid ja 12,5% muu etnilise kuuluvusega patsiendid. Uuringus C2201 olid 88% patsientidest valge rassi esindajad, 5% asiaadid, 4% mustanahalised/afroameerika päritolu patsiendid ning kolme patsiendi (3%) rass oli teadmata.

### Kehakaal

DLBCLiga patsientidel ei näidanud qPCR rakulise kineetika näitajate *versus* kehakaalu hajuvusgraafikud kehakaalu vahemiku (38,4...186,7 kg) puhul selget seost rakulise kineetika näitajate ja kehakaalu vahel.

### Eelnev siirdamine

Eelnev siirdamine ei mõjutanud Kymriahi ekspansiooni/püsivust B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel või DLBCLiga patsientidel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kymriahi mittekliinilised ohutusuuritud 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  
Kaaliiumkloriid  
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 krüosäilitamise mahutis (Dewar) vedela lämmastiku aurufaasis.

Hoida originaalses kaitsvas ümbrikus (Tyvek), mis sisaldab karpi, mis kaitseb infusioonikotti.

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* ühenduslüluga. Need kotid sisaldavad vastavalt kas 10-30 ml (50 ml kotid) või 30-50 ml (250 ml kotid) rakudispersiooni.

Iga infusioonikott asub alumiiniumkarbis, mis on asetatud niiskustimavaid lehti sisaldavasse plastikkotti ja suletud kaitsvasse ümbrikusse (Tyvek).

Üks individuaalne raviannus koosneb 1 kuni 3 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 peab selle vastavalt kohalikele bioohutusprotseduuridele hävitama (vt lõik 4.2).

### Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi transportimisel ja hävitamisel

Kymriahit tuleb transportida asutusesiseselt suletud, purunematutes ja lekkekindlates konteinerites.

Kymriah sisaldab geneetiliselt modifitseeritud inimese vererakke. Kasutamata ravimpreparaadi või jäätmematerjali puhul peab järgima kohalikke bioohutuseeskirju. Kõiki materjale, mis on olnud kontaktis Kymriahiga (tahked ja vedeljäätmed), tuleb käsitleda ja hävitada potentsiaalselt nakkusohlike jäätmetena vastavalt kohalikele bioohutuseeskirjadele.

## **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**

## **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  
Ühendriigid

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

**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.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **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

KYMRIAHi raviga seotud riskide minimeerimiseks peab müügiloa hoidja tagama, et haiglad ja nendega seotud KYMRIAHi väljastavad keskused oleksid spetsiaalselt kvalifitseeritud vastavalt kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammidele.

Müügiloa hoidja peab kohapeal tagama viivitamatu ligipääsu 4-le totsilizumabi annusele patsiendi kohta tsütokiini vabanemise sündroomi ohjeravimina enne patsientide ravimist.

KYMRIAHi tarnitakse ainult nendesse haiglatesse ja seotud keskustesse, mis on kvalifitseeritud ja ainult juhul, kui ravisse kaasatud tervishoiutöötajad on läbinud teavitusprogrammi.

Müügiloa hoidja peab tagama totsilizumabi kättesaadavuse kõigis haiglates ja seotud keskustes, kuni CRSi kinnitatud ravi on Euroopa Liidus saadaval.

##### 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 KYMRIAHi turustavas liikmesriigis on KYMRIAHi raviga kokkupuutuvatele arstidele, väljastavatele ja manustavatele tervishoiutöötajatele jaotatud juhenddokument, mis:

- hõlbustab tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete tuvastamist;
- hõlbustab tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete käsitlemist;
- tagab tsütokiini 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 4 annust totsilizumabi.

## Patsiendi teavitusprogramm

Patsiente tuleb teavitada ja neile selgitada:

- KYMRIAHiiga seotud tsütokiini 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 koosõlas 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 24-kuulise järelkontrolli põhikohordis ja 24-kuulise järelkontrolli kõigil uuringus C2201 infusiooni saanud patsientidel. Lisaks peab taotleja esitama 5-aastase järelkontrolli lõpliku kliinilise ohutusaruande.	Ajakohastatud aruanded: september 2019, november 2020  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 infolehel.

#### **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 bioohutuse nõuetele.

**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}  
SEC:  
Partii nr:  
Kott x / y

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

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

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)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise 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 valgevererakkudest, 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 leiaksid üles vähirakud. Kui Kymriah manustatakse infusiooni teel teie vereringesse, leiavad muudetud T-rakud vähirakud üles ja hävitavad 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 teisi valgevererakkude tüüpe. Ravimit võib kasutada antud vähiga lastel ja noortel täiskasvanutel vanuses kuni 25 aastat;
- **difuusne B-suurrakklümfoom (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL)** – teine vähivorm, mis kahjustab teatud tüüpi valgevererakkusid, 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 valgevererakkudest 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 kõrgenenud);
- 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 vähk süveneb;
- uurib teid transplantaat-peremehe-vastu haiguse nähtude suhtes, mis võib tekkida pärast siirdamist;
- kontrollib teie vere kusi happesaldust 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.

### **Öelge oma arstile või öele enne Kymriahi manustamist, kui teil on varasemalt olnud:**

- 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;
- ärge loovutage doonorina siirdamiseks verd, organeid, kudesid ega rakke;
- võib see mõjutada teatud tüüpi HIV testide tulemusi – küsige selle kohta oma arstilt.

### **Lapsed ja noorukid**

- B-rakulise ALLiga lastel vanuses alla 3 aasta ei ole asjakohaseid uuringuid läbi viidud. Kymriahit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta DLBCLi 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;
- Kymriah-ravi ajal;
- 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 Kymriah-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 Kymriah-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. Kui te pole varem dekstraani või DMSOga kokku puutunud, peab teid infusiooniperioodi esimeste minutite jooksul hoolikalt jälgima.

### **3. Kuidas Kymriahit manustatakse**

Kymriahit manustab teile alati arst.

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 valgevererakkudest.

- Arst võtab teie veeni paigaldatud kateetri abil teie verd (protseduuri nimetatakse leukafereesiks). Osa teie valgevererakkudest eraldatakse verest ja ülejäänud veri viiakse veeni tagasi. See võib kesta 3...6 tundi ja seda võib olla vaja korrata.
- Teie valgevererakud külmutatakse ja saadetakse Kymriahi valmistamiseks. Kymriahi valmistamiseks kulub tavaliselt 3...4 nädalat, kuid see aeg võib varieeruda.
- Enne Kymriahi manustamist võib arst manustada teile mõne päeva jooksul teatud tüüpi ravi, mida nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks, et organism ette valmistada.

#### **Enne Kymriah-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:

- parasetamool;
- 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.
- Kymriah on ühekordne ravi. Seda ei manustata teile uuesti.

#### **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, tsütokiini vabanemise sündroomi sümptomid. Teised tsütokiini vabanemise sündroomi sümptomid on hingamisraskus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, lihasvalu, liigesevalu, madal vererõhk või pearinglus/peapööritus. Need sümptomid tekivad peaaegu alati esimese 10 päeva jooksul pärast infusiooni;
- häired, nagu muutunud või vähenenud teadvus, deliirium, segasusseisund, rahutus, krambihood, raskused rääkimisel ja kõnest arusaamisel, tasakaalukadu;
- kuumatunne, palavik, külmavärinad või vappekülm, kurguvalu või suuhaavandid- võimalikud infektsiooninähud.

##### **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;
- ülemäärane või pikenenud verejooks või verevalumite teke;
- ühe või mitme vererakutüübi sisalduse vähenemine veres;
- isutus, kaalulangus;
- kõrvalekalded vereanalüüsides (kõrge kusihappe ja glükoosisisaldus; madal fosfaadi-, kaltsiumi-, kaaliumi-, magneesiumisisaldus);
- muutused vereanalüüsides, mis näitavad, kuidas maks ja neerud töötavad (kõrge maksaensüümide, bilirubiini-, kreatiniinisaldus)
- janu;
- ärevus, ärrituvus;
- segasus;
- peavalu;
- pearinglus;
- kiire südametegevus;
- madal või kõrgenenud vererõhk;
- õhupuudus, väealine hingamine, kiire hingamine, vedelik kopsudes;
- sinakad huuled, käed ja jalad;
- kõha;
- iiveldus, oksendamine;
- kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- nahalööve;
- lihas- ja liigesevalud, lihasspasmid, seljavalu;
- vähene uriinieritus, tume uriin;
- väsimus;
- uneraskused;
- pahklude, jäsemete ja näo turse.

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

- verehüübe nähud ja sümptomid;
- punased või lillakad laigud naha all;
- väga raske põletik kogu kehas (immuunaktivatsiooni sündroomi tõttu);
- insult, mis põhjustab näiteks väsimust, tasakaalukadu, rääkimisraskusi, nägemishäireid, neelamisraskusi;
- kõrvalekalded vereanalüüsides [kõrge fosfori-, magneesiumi-, alkaalseks fosfataasiks nimetatava ensüümi (mis aitab tuvastada maksahaigust), fibriini d-dimeeri, seerumi ferritiini sisaldus; madal naatriumisisaldus];
- krambid, tõmblused (hood);
- tahtmatu treemor;
- surisemine või tuimus, ka sõrmedes ja varvastes;
- närvivalu;
- südamepuudulikkus, südamegevuse lakkamine;
- ebakorrapärane südamegevus;
- kuumahood;
- ninaverejooksud;
- kõhupuhitus (kõhu suurenemine), vedeliku kogunemine kõhuõõnde;
- suukivus, valulik suu, suuveritsus, igemepõletik;
- kollatõbi;
- sügelemine;
- liighigistamine, öine higistamine;
- gripitaoline haigus;
- multiorganpuudulikkus;
- vedeliku leke veresoontest ümbritsevasse koesse. Sellega võib kaasneda kaalutõus ja hingamisraskused.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades 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. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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 bioohutuseeskirju.



## 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...3 kotti sisaldavad kokku  $1,2 \times 10^6 \dots 6 \times 10^8$  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

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

#### 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 26 37 82 555

#### Norge

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
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, 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 bioohutuse nõuetele.

### Manustamine

Kymriahi intravenoosse infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on immuunsupresseeritud patsientide ravikogemus ning kes on saanud anafülaksia ravi alase ettevalmistuse. Tuleb tagada, et minimaalselt 4 annust totalsilizumabi ja elustamisvahendid oleksid käepärast enne infusiooni ja taastumisperioodi jooksul.

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 bioohutuse nõudeid.

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

Kymriahit tuleb transportida asutusesiseselt suletud, purunematutes ja lekkekindlates konteinerites.

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