

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Kymriah (tisagenlekleuseeli) on muuntogeeninen autologinen solupohjainen valmiste. Se sisältää T-soluja, jotka on transduoitu *ex vivo* käyttäen lentivirusvektoria ja jotka ilmentävät kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria (CAR). Tämä reseptori koostuu hiiren yksiketjuisesta variaabelista anti-CD19-fragmentista (scFv), joka on ihmisen CD8-sarana- ja transmembraanialueiden välityksellä liitetty ihmisen kostimulatorisen 4-1BB (CD137) -domeenin ja signaloivan CD3 zeta -domeenin muodostamaan solunsisäiseen signaalintiketjuun.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen Kymriah-infuusiopussi sisältää tisagenlekleuseelia, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus autologisia, geneettisen muuntelun vuoksi kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria ilmentäviä T-soluja (CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan infuusiopussiin, jotka yhteensä sisältävät soludispersiona $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua pakastusliuoksessa.

Solukoostumus ja lopullinen solujen lukumäärä vaihtelevat yksilöllisten potilaskohtaisten erien välillä. T-solujen lisäksi voi esiintyä luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja).

Kukin infuusiopussi sisältää 10–30 ml tai 30–50 ml soludispersiota.

Lääkevalmisteen määrälliset tiedot, mukaan lukien annettava infuusiopussien määrä (katso kohta 6), ovat eräkohtaisessa dokumentaatiossa, joka toimitetaan hoitoon tarkoitetun lääkevalmisteen mukana.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,43 mg natriumia per millilitra ja 24,3–121,5 mg natriumia per annos. Yksi pussi sisältää 11 mg dekstraani 40:tä ja 82,5 mg dimetyylisulfoksidia (DMSO) per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio

Väritön tai hieman kellertävä dispersio

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kymriah on tarkoitettu seuraavien potilasryhmien hoitoon:

- Lapsipotilaat ja korkeintaan 25 vuoden ikäiset nuoret aikuispotilaat, joiden B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on hoitoresistentti, tai on relapsissa transplantaation jälkeen, tai on toisessa tai sitä myöhäisemmässä relapsissa.
- Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) ja jotka ovat saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa.
- Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti follikulaarinen lymfooma (FL) ja jotka ovat saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Kymriah on annettava pätevässä hoitokeskuksessa. Hoito aloitetaan sellaisen terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa, jolla on kokemusta pahanlaatuisten hematologisten sairauksien hoidosta ja joka on saanut koulutuksen lääkevalmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.

Ennen infusointia on kullekin potilaalle oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensihoitovälineistö sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta. Hoitokeskuksella on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannoksia 8 tunnin kuluessa. Jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, on ennen infuusiota oltava saatavilla sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.

Kymriah-valmisteen valmistaminen ja käyttöön vapauttaminen kestää tavallisesti noin 3–4 viikkoa.

Annostus

Kymriah on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja sisältävä dispersio, joka on yhdessä tai useassa infuusioannoksessa.

Annos pediatrialle ja nuorille aikuisille B-solu-ALL-potilaille

CAR-positiivisten elinkykyisten T-solujen pitoisuus on riippuvainen käyttöaiheesta ja potilaan painosta.

- Jos potilaan paino on enintään 50 kg: Annos on välillä $0,2 - 5,0 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa kohti.
- Jos potilaan paino on yli 50 kg: Annos on välillä $0,1 - 2,5 \times 10^8$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua (painosta riippumatta).

Annos aikuisille DLBCL- ja FL-potilaille

- Annos on välillä $0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua (painosta riippumatta).

Katso annosta koskevat lisätiedot valmisteen mukana toimitetusta eräkohtaisesta dokumentaatiosta.

Esihoito (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia)

Kymriah-valmisteen saatavuus on varmistettava ennen lymfosyyttejä vähentävän hoidon aloittamista. B-solu-ALL- ja DLBCL-käyttöaiheissa Kymriah-infusio on suositeltavaa antaa 2–14 päivän kuluttua lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisestä. FL-käyttöaiheissa Kymriah-infusio on suositeltavaa antaa 2–6 päivän kuluttua lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisestä.

Lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia voidaan jättää antamatta, jos potilaalla on merkittävä sytopenia, esim. valkosoluarvo infuusiota edeltävän 1 viikon aikana on $\leq 1\ 000$ solua/mikrol.

Jos lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisen ja infuusion annon väliaika on yli 4 viikkoa ja potilaan valkosoluarvo on $> 1\ 000$ solua/mikrol, potilaalle annetaan uusi lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia ennen Kymriah-valmisteen antoa.

B-solu-ALL

Suosittelava lymfosyyttejä vähentävä kemoterapiaprotokolla on seuraava:

- Fludarabiini (30 mg/m^2 laskimoon päivittäin 4 päivän ajan) ja syklofosfamidi (500 mg/m^2 laskimoon päivittäin 2 päivän ajan ensimmäisestä fludarabiiniannoksesta alkaen).

Jos potilaalla on aiemmin ollut asteen 4 hemorraginen kystiitti syklofosfamidihoidon yhteydessä tai hän on äskettäin osoittautunut resistentiksi syklofosfamidipohjaiselle hoidolle, lymfosyyttejä vähentävässä kemoterapiassa käytetään seuraavaa protokollaa:

- Sytarabiini (500 mg/m^2 laskimoon päivittäin 2 päivän ajan) ja etoposidi (150 mg/m^2 laskimoon päivittäin 3 päivän ajan ensimmäisestä sytarabiiniannoksesta alkaen).

DLBCL ja FL

Suosittelava lymfosyyttejä vähentävä kemoterapiaprotokolla on seuraava:

- Fludarabiini (25 mg/m^2 laskimoon päivittäin 3 päivän ajan) ja syklofosfamidi (250 mg/m^2 laskimoon päivittäin 3 päivän ajan ensimmäisestä fludarabiiniannoksesta alkaen).

Jos potilaalla on aiemmin ollut asteen 4 hemorraginen kystiitti syklofosfamidihoidon yhteydessä tai hän on äskettäin osoittautunut resistentiksi syklofosfamidipohjaiselle hoidolle, lymfosyyttejä vähentävässä kemoterapiassa käytetään seuraavaa protokollaa:

- Bendamustiini (90 mg/m^2 laskimoon päivittäin 2 päivän ajan).

Esilääkitys

Mahdollisten akuuttien infuusioreaktioiden minimoimiseksi on suositeltavaa antaa potilaille esilääkityksenä parasetamolia ja difenhydramiinia tai jotakin muuta H1-antihistamiinia noin 30–60 minuuttia ennen Kymriah-infuusiota. Kortikosteroideja ei saa käyttää lainkaan, ellei kyseessä ole henkeä uhkaava hätätilanne (ks. kohta 4.4).

Kliininen arviointi ennen infuusiota

Joidenkin haittoille alttiiden potilasryhmien Kymriah-hoitoa on siirrettävä myöhäisempään ajankohtaan (ks. kohta 4.4).

Seuranta infuusion annon jälkeen

- Potilaiden vointia on seurattava päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan infuusion jälkeen mahdollisen sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta. Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinioireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien/oireiden ilmaantuessa.
- Potilaiden voinnin seuranta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen toteutetaan lääkärin harkinnan mukaisesti.
- Potilaita on ohjeistettava pysymään kvalifioituneen hoitopaikan läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä) ainakin 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

B-solu-ALL

Kymriah-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

DLBCL ja FL

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneillä potilailla.

Hepatiitti B-virukselle (HBV), hepatiitti C-virukselle (HCV), tai ihmisen immuunikatovirukselle (HIV) seroposiitiviset potilaat

Kokemusta ei ole Kymriah-valmisteen valmistamisesta potilaille, joiden testitulokset HIV-infektion, aktiivisen HBV-infektion tai aktiivisen HCV-infektion suhteen on positiivinen. Näiden potilaiden leukafereesimateriaalia ei kelpuuteta Kymriah-valmisteen valmistamiseen. Potilaat on seulottava HBV:n, HCV:n ja HIV:n varalta kliinisten suositusten mukaisesti ennen kuin heiltä kerätään soluja valmisteen valmistusta varten.

Pediatriset potilaat

B-solu-ALL

Kymriah-valmisteen käytöstä alle 3 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa on vain vähän kokemusta. Tästä ikäryhmästä saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

DLBCL

Kymriah-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

FL

Kymriah-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kymriah on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäiseen käyttöön.

Valmistautuminen infuusioon

Kymriah on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Kymriah-infusiopusseissa ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Myös annettavien infusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava eräkohtaisessa dokumentaatioissa olevista potilaskohtaisista tiedoista (ks. kohta 4.4).

Kymriah-valmisteen sulatusajankohta ja infuusion antoajankohta on koordinoitava (ks. kohta 6.6).

Anto

Kymriah annetaan laskimoinfuusiona lateksittomalla laskimoinfuusioletkustolla ilman valkosoluja poistavaa suodatinta, painovoimaisesti noin nopeudella 10–20 ml/min.

Jos Kymriah-annoksen tilavuus on ≤ 20 ml, voidaan laskimoon annettavaa bolusannosta käyttää vaihtoehtoisena antomenetelmänä.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua ja antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Kymriah-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian vasta-aiheet on huomioitava.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Jäljitettävyysvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi lääkevalmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan lääkevalmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Kymriah on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Kymriah-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä ja eräkohtaisessa dokumentaatiossa olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Hoidon lykkäämisen syyt

Tisagenlekleuseelihoitoon liittyvien riskien vuoksi on infuusion antoa siirrettävä myöhäisempään ajankohtaan, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- Aiempien solunsalpaajahoitojen korjautumattomat vakavat haittavaikutukset (etenkin keuhkoreaktiot, sydänreaktiot tai hypotensio).
- Aktiivinen hallitsematon infektio.
- Aktiivinen käänteisyljintä.
- Leukemiataakan merkittävä kliininen paheneminen tai lymfooman nopea eteneminen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian jälkeen.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Kymriah on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Kymriah-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Kymriah-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten. Tämä tieto kerrotaan myös potilaskortissa, joka on annettava potilaalle hoidon jälkeen.

Aktiivinen keskushermoston leukemia tai lymfooma

Kymriah-valmisteen käytöstä aktiivista keskushermoston leukemiaa tai aktiivista keskushermoston lymfoomaa sairastavien potilaiden hoidossa on vain rajallisesti kokemusta. Tämän vuoksi Kymriah-valmisteen riskejä/hyötyjä ei ole todennettu näissä potilasryhmissä.

Sytokiinioireyhtymä

Kymriah-infuusion jälkeen on usein todettu sytokiinioireyhtymää, myös kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita tapahtumia (ks. kohta 4.8). Sytokiinioireyhtymä kehittyi lähes kaikissa tapauksissa 1–10 päivän kuluessa Kymriah-infuusiosta (mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiseen 3 vrk) pediatriisilla ja nuorilla aikuisilla B-solu-ALL-potilailla, 1–9 päivän kuluessa Kymriah-infuusiosta (mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiseen 3 vrk) aikuisilla DLBCL-potilailla ja 1–14 päivän kuluessa Kymriah-infuusiosta (mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiseen 4 vrk) aikuisilla FL-potilailla. Sytokiinioireyhtymän korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 8 vrk B-solu-ALL-potilailla, 7 vrk DLBCL-potilailla ja 4 vrk FL-potilailla.

Sytokiinioireyhtymän oireita voivat olla korkea kuume, vilunpuistatukset, lihaskipu, nivelkipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, hikoilu, ihottuma, ruokahaluttomuus, uupumus, päänsärky, hypotensio, hengenahdistus, takypnea, hypoksia ja takykardia. Lisäksi voi ilmetä elinten toimintahäiriöitä, kuten sydämen vajaatoimintaa, munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita, joihin liittyy aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ASAT) nousu,alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) nousu tai kokonaisbilirubiiniarvojen nousu. Joissain tapauksissa sytokiinioireyhtymän yhteydessä voi esiintyä disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIC) ja pieniä fibrinogeenipitoisuuksia, kapillaarivuoto-oireyhtymää, makrofagiaktivaatio-oireyhtymää (MAS) ja hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH). Potilaita on seurattava tarkoin näiden tapahtumien oireiden ja löydösten kuten kuumeen varalta.

Riskitekijät vaikean sytokiinioireyhtymän ilmaantumiselle pediatriisille ja nuorille aikuisille B-solu-ALL-potilaille ovat: infuusiota edeltävä suuri kasvaintaakka, hallitsematon tai kiihtyvästi lisääntyvä kasvaintaakka lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian jälkeen, aktiivinen infektio ja kuumeen tai sytokiinioireyhtymän ilmaantuminen pian Kymriah-infuusion jälkeen. Kymriah-infuusiota edeltävän suuren kasvaintaakan todettiin olevan riskitekijä vaikean sytokiinioireyhtymän ilmaantumiselle aikuisille DLBCL-potilaille.

Ennen Kymriah-valmisteen antoa pediatriisille ja nuorille aikuisille B-solu-ALL-potilaille potilaan kasvaintaakkaa on pyrittävä pienentämään ja hallitsemaan.

Kaikissa käyttöaiheissa on infektioihin annettava asianmukaista ennaltaehkäisevää ja parantavaa hoitoa. On varmistettava, että olemassa olevat infektiot paranevat kokonaan. Infektioita voi ilmaantua myös sytokiinioireyhtymän kanssa samanaikaisesti, ja ne saattavat lisätä kuoleman riskiä.

Kymriah-hoitoon liittyvän sytokiinioireyhtymän hoito

Sytokiinioireyhtymän hoidon on perustuttava täysin potilaan kliiniseen kuvaan, ja se toteutetaan taulukossa 1 esitetävän sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmin mukaisesti. Kymriah-hoitoon liittyvän keskivaikean tai vaikean sytokiinioireyhtymän hoitoon on annettu IL-6-toimintaa estävää hoitoa kuten tosilitsumabia. Ennen Kymriah-infuusion antoa on toimipaikassa oltava saatavilla yksi tosilitsumabiannos kutakin potilasta kohti. Lisää tosilitsumabiannoksia on oltava hoitokeskuksessa saatavilla 8 tunnin sisällä. Jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, on toimipaikassa oltava saatavilla sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.

Kortikosteroideja voidaan antaa henkeä uhkaavissa hätätilanteissa. Tisagenlekleuseeli levittäytyy ja säilyy edelleen tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen. Potilaita, joille ilmaantuu lääketieteellisesti merkittävä sydämen toimintahäiriö, on hoidettava tehohoidon periaatteiden mukaan ja on harkittava esimerkiksi sydämen kaikukuvausta. Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonistien anto Kymriah-hoitoon liittyvän sytokiinioireyhtymän hoitoon ei ole suositeltavaa.

Taulukko 1 Sytokiinioireyhtymän hoitoalgoritmi

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste	Oireenmukainen hoito	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
Lievät oireet, jotka edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa, esim. - lievä kuume - uupumus - ruokahaluttomuus.	Sulje pois muut syyt (esim. infektio) ja anna oirekohtaista hoitoa, esim. kuumetta alentavilla lääkkeillä, pahoinvointilääkkeillä, kipulääkkeillä jne. Jos potilaalla on neutropenia, anna antibiootteja paikallisten hoitosuositusten mukaan.	Ei oleellinen	Ei oleellinen
Oireet, jotka edellyttävät kohtalaisia hoitotoimenpiteitä: - korkea kuume - hypoksia - lievä hypotensio.	Anna kuumetta alentavia lääkkeitä, happea, nesteytystä laskimoon ja/tai pieniä vasopressoriannoksia tarpeen mukaan. Hoida muita elinhaittoja paikallisten hoitosuositusten mukaan.		
Oireet, jotka edellyttävät raskaita hoitotoimenpiteitä: - hypoksia, joka vaatii suurivirtauksista lisähappea tai - hypotensio, joka vaatii suuria annoksia tai useita vasopressoreita.	Suurivirtauksinen happi Laskimoon annettava nesteytys ja suuriannoksinen(-set) vasopressori(t) Hoida muita elinhaittoja paikallisten hoitosuositusten mukaan.	Jos tila ei kohene oireenmukaisen hoidon jälkeen, anna tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana: - 8 mg/kg (enintään 800 mg), jos paino \geq 30 kg - 12 mg/kg, jos paino < 30 kg. Jos tila ei kohene, toista 8 tunnin välein (yhteensä enintään 4 annosta)*	Jos tila ei kohene 12–18 tunnin kuluessa tosilitsumabin annosta, anna metyyliiprednisolonia (tai vastaavaa) 2 mg/kg/vrk laskimoon, kunnes vasopressoria ja happea ei enää tarvita, ja pienennä sitten annosta.*
Henkeä uhkaavat oireet: - hemodynaaminen epävakaas laskimoon annetusta nesteytyksestä ja vasopressoreista huolimatta - paheneva hengitysvaikeus - kliinisen tilan nopea huononeminen.	Mekaaninen ventilaatio Laskimoon annettava nesteytys ja suuriannoksinen(-set) vasopressori(t) Hoida muita elinhaittoja paikallisten hoitosuositusten mukaan.		
* Jos tila ei kohene tosilitsumabi- ja steroidihoidon jälkeen, harkitse muita antisytokiini- ja anti-T-soluhoidoja laitoksen käytännön ja julkaistujen hoitosuositusten mukaisesti.			

Muita sytokiinioireyhtymän hoitostrategioita voidaan käyttää asianmukaisten laitospotilaiden tai akateemisten hoitosuositusten mukaisesti.

Neurologiset häirtavaikutukset

Kymriah-hoidon yhteydessä esiintyy usein neurologisia tapahtumia, etenkin enkefalopatiaa, sekavuustiloja ja deliriumia. Tapahtumat voivat olla vaikeita tai henkeä uhkaavia (ks. kohta 4.8). Muita ilmenemismuotoja olivat tajunnan tason aleneminen, kouristuskohtaukset, afasia ja puheen häiriöt. Valtaosa neurologisista tapahtumista kehittyi 8 viikon kuluessa Kymriah-infuusiosta ja oli ohimeneviä. Mediaaniaika ensimmäisten neurologisten tapahtumien ilmaantumiseen milloin tahansa Kymriah-infuusion jälkeen oli B-solu-ALL-potilailla 9 vuorokautta, DLBCL-potilailla 6 vuorokautta ja FL-potilailla 9 vuorokautta. Mediaaniaika tapahtumista toipumiseen oli 7 vuorokautta B-solu-ALL-potilailla, 13 vuorokautta DLBCL-potilailla ja 2 vuorokautta FL-potilailla. Neurologisia tapahtumia voi ilmentua sytokiinioireyhtymän aikana, sen korjaututtua tai ilman sytokiinioireyhtymäkontekstia.

Potilaiden vointia on seurattava neurologisten tapahtumien varalta. Jos neurologisia tapahtumia ilmaantuu, tehdään diagnostiset toimenpiteet ja potilaita hoidetaan taustalla olevan patofysiologisen syyn vaatimalla tavalla ja paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Aktiivista, hallitsematonta infektiota sairastaville potilaille ei saa aloittaa Kymriah-hoitoa ennen kuin infektio on korjautunut. Ennen Kymriah-infuusiota infektioiden estohoidossa noudatetaan tavanomaisia hoitosuosituksia edeltävän immunosuppression voimakkuudesta riippuen.

Kymriah-infuusion jälkeen on usein ja joissain tapauksissa viivästyneesti esiintynyt vakavia infektiota, myös henkeä uhanneita tai kuolemaan johtaneita infektiota (ks. kohta 4.8). Potilaiden vointia on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten varalta, ja heille on järjestettävä asianmukaista hoitoa. Profylaktista antibioottihoitoa annetaan asianmukaiseen tapaan ja seurantakokeita toteutetaan ennen Kymriah-hoitoa ja sen aikana. Infektioiden tiedetään komplisoivan samanaikaisen sytokiinioreyhtymän kulkua ja hoitoa. Jos potilaalle kehittyy neurologinen häiritsevä tapahtuma, keskushermoston opportunisti-infektioiden mahdollisuus on huomioitava ja asianmukaiset diagnostiset arvioinnit on suoritettava.

Kymriah-infuusion jälkeen on usein todettu kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8), jota voi esiintyä yhtä aikaa sytokiinioreyhtymän kanssa. Kuumeisen neutropenian yhteydessä infektiot arvioidaan ja hoidetaan asianmukaisesti laajakirjoisilla antibiooteilla, ja potilaalle järjestetään nesteytystä ja muuta elintoimintoja tukevaa hoitoa lääketieteellisen tarpeen mukaisesti.

Potilailla, jotka saavuttavat Kymriah-hoidon jälkeen täydellisen remission, hoidosta johtuva immunoglobuliinipitoisuuksien pienuus voi suurentaa infektoriskiä. Infektion oireisiin ja löydöksiin puututaan nopeasti potilaan iän ja tavanomaisten spesifisten hoitosuositusten mukaisella tavalla.

Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla voi esiintyä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Kymriah-infuusion jälkeen, ja niitä on hoidettava tavanomaisten hoitosuositusten mukaisesti. Useimmilla potilailla, joilla oli sytopenioita päivänä 28 Kymriah-hoidon jälkeen, tilanne korjautui asteen 2 tasolle tai tätä lievemmäksi kolmen kuukauden kuluessa hoidosta pediatrialla ALL- ja DLBCL-potilailla ja kuuden kuukauden kuluessa FL-potilailla. Pitkittyneeseen neutropeniaan on liittynyt infektoriskin suurenemista. Myelooiset kasvutekijät, erityisesti granulositytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF), saattavat pahentaa sytokiinioreyhtymän oireita, eikä niiden anto ole suositeltavaa ensimmäisten 3 viikon aikana Kymriah-infuusion jälkeen eikä ennen sytokiinioreyhtymän korjautumista.

Sekundääriset pahanlaatuiset sairaudet

Kymriah-hoitoa saaneet potilaat voivat saada sekundäärisen pahanlaatuisen sairauden tai potilaiden syöpä voi uusiutua. Potilaiden vointia on seurattava koko elinajan sekundääristen pahanlaatuisten sairauksien varalta. Jos potilaalle ilmaantuu sekundäärinen pahanlaatuinen sairaus, yritykseen tulee ottaa yhteyttä potilaalta tutkittavia näytteitä koskevien ohjeiden saamiseksi.

Hypogammaglobulinemia

Potilaille voi ilmaantua Kymriah-infuusion jälkeen hypogammaglobulinemiaa ja agammaglobulinemiaa. Immunoglobuliinipitoisuuksia on seurattava Kymriah-hoidon jälkeen. Jos potilaalla on matalat immunoglobuliinitasot, on otettava käyttöön ennaltaehkäisevät toimet kuten infektiovarotoimet, antibioottiprofylaksi ja immunoglobuliinikorvaushoito potilaan iän ja tavanomaisten hoitosuositusten mukaisesti.

Tuumorilyysioireyhtymä

Potilailla on toisinaan todettu tuumorilyysioireyhtymää, joka voi olla vaikeaoireista. Tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseksi potilaille, joiden virtsahappopitoisuudet ovat koholla tai joiden kasvaintaakka on suuri, on annettava allopurinolia tai muuta estohoitoa ennen Kymriah-infuusiota. Tuumorilyysioireyhtymän oireita ja löydöksiä on seurattava ja tapahtumia hoidettava tavanomaisten hoitosuositusten mukaisesti.

Samanaikaiset sairaudet

Potilaita, joiden taustatietoihin kuului aktiivinen keskushermostosairaus tai vaillinainen munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta, ei otettu mukaan tutkimuksiin. Nämä potilaat ovat todennäköisesti herkempiä jäljempänä kuvattujen haittavaikutusten seurauksille, ja vaativat erityishuomiota.

Aiemmin kantasolusiirron saaneet potilaat

Ei ole suositeltavaa antaa Kymriah-valmistetta 4 kuukauden kuluessa allogeenisestä kantasolusiirrosta, sillä Kymriah saattaa pahentaa käänteishyljintää. Kymriah-valmisteen valmistusta varten tarvittavan leukafereesin voi tehdä aikaisintaan 12 viikon kuluttua allogeenisen kantasolusiirron jälkeen.

Serologiset testit

Tällä hetkellä ei ole kokemusta Kymriah-valmisteen valmistamisesta potilaille, jotka ovat saaneet positiivisen testituloksen HBV:lle, HCV:lle tai HIV:lle.

Potilaat on seulottava HBV:n, HCV:n ja HIV:n varalta kliinisten suositusten mukaisesti ennen kuin heiltä kerätään soluja valmisteen valmistusta varten. B-solutoimintaa estäviä lääkevalmisteita saaneilla potilailla voi esiintyä hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista, joka joissakin tapauksissa voi johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Aiemmin CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa saaneet potilaat

Kymriah-valmisteen käyttämisestä potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa, on vain rajallisesti kokemusta. Vaikka tisagenlekleuseelin aktiivisuutta on havaittu, tietoa on tällä hetkellä liian vähän asianmukaisen arvion tekemiseksi hyöty-riskiprofiilista tällaisten potilaiden hoidossa. Kymriah-valmistetta ei suositella, jos potilaan CD19-negatiivinen leukemia on uusiutunut aiemman CD19-antigeeniin kohdistuvan hoidon jälkeen.

Vaikutus virologisiin testeihin

Kymriah-valmisteen valmistuksessa käytettävän lentivirusvektorin ja HIV:n geneettisessä koodissa on pieni määrä lyhyitä identtisiä jaksoja, joten jotkin kaupalliset HIV:n nukleiinihappotestit voivat tuottaa väärän positiivisen tuloksen.

Yliherkkyysoireyhtymät

Vakavia yliherkkyysoireyhtymäitä, kuten anafylaksiaa, saattaa aiheutua Kymriah-valmisteen sisältämästä dimetyylisulfoksidista (DMSO) ja dekstraani 40:stä. Kaikkien potilaiden vointia on seurattava huolellisesti infuusion ajan.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaiden odotetaan kirjautuvan rekisteriin, jotta voidaan selvittää paremmin Kymriah-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Natrium- ja kaliumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 24,3–121,5 mg natriumia per annos, joka vastaa 1–6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tisagenlekleuseelilla ei ole tehty farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia pediatriisilla tai aikuispotilailla. Muodollisia tutkimuksia ei ole tehty koskien sellaisten aineiden samanaikaista käyttöä, joiden tiedetään estävän T-solujen toimintaa. Pienten steroidiannosten anto sytokiinioreyhtymän hoitoalgoritmin mukaisesti ei vaikuta CAR-T-solujen ekspansioon eikä persistenssiin. T-solujen toimintaa stimuloivien aineiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu eikä vaikutuksista ole tietoa.

Elävät rokotteet

Elävien rokotteiden käytön turvallisuutta Kymriah-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että eläviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista, Kymriah-hoidon aikana eikä ennen kuin immuniteetti on elpynyt hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevien naisten raskausstatus on tarkistettava ennen Kymriah-hoidon aloittamista.

Katso lymfosyyttejä vähentävässä kemoterapiassa käytettävien valmisteiden valmisteyhteenvedoista tietoa siitä, tarvitsevatko lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa saavat potilaat tehokasta ehkäisyä.

Altistumisesta ei ole riittävästi tietoja, jotta voitaisiin antaa suosituksia siitä, kuinka kauan ehkäisyä on käytettävä Kymriah-hoidon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tisagenlekleuseelin käytöstä raskaana oleville naisille. Tisagenlekleuseelilla ei ole tehty eläinkokeita sen arvioimiseksi, voiko valmiste aiheuttaa haittaa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, voiko tisagenlekleuseeli kulkeutua sikiöön istukan kautta ja aiheuttaa sikiötoksisuutta, mukaan lukien B-solulinjan lymfosytopeniaa. Kymriah-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Kymriah-hoidon jälkeisestä raskaudesta on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa. Raskaana olevilla naisilla, jotka ovat saaneet Kymriah-valmistetta, voi olla hypogammaglobulinemiaa. Kymriah-hoitoa saaneille äideille syntyneiden vastasyntyneiden immunoglobuliinipitoisuudet on aiheellista arvioida.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö tisagenlekleuseelisolut ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettäville naisille on kerrottava imeväiseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Kymriah-hoidon jälkeisestä imetyksestä on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Hedelmällisyys

Kymriah-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Kymriah-valmisteen vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kymriah-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Neurologisten tapahtumien kuten psyykkisen tilan muutosten tai kouristuskohtausten mahdollisuuden vuoksi Kymriah-hoitoa saaneiden potilaiden tajunnan taso tai koordinaatio voi muuttua tai heikentyä. Potilaiden on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä Kymriah-infuusiota seuraavien 8 viikon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusarviointi perustui yhteensä 424 potilaaseen (sekä pediatria että nuoria aikuisia B-solu-ALL-, DLBCL- ja FL-potilaita), jotka saivat Kymriah-valmistetta kolmessa kliinisessä monikeskus-avaintutkimuksessa.

B-solu-ALL-potilaat

Tässä kohdassa kuvattavia haittavaikutuksia havaittiin populaatiossa, jossa 212 potilasta sai Kymriah-hoitoa infuusiona kliinisessä avaintutkimuksessa CCTL019B2202 ja tukevissa tutkimuksissa CCTL019B2205J ja CCTL019B2001X.

Yleisimmät ei-hematologiset haittavaikutukset olivat sytokiinioireyhtymä (75 %), infektiot (70 %), hypogammaglobulinemia (49 %), kuume (43 %) ja ruokahalun heikkeneminen (28 %).

Yleisimmät hematologiset laboratorioarvojen poikkeavuudet olivat valkosoluarvon lasku (100 %), hemoglobiiniarvon lasku (99 %), neutrofiiliarvon lasku (98 %), lymfosyyttiä lasku (98 %) ja trombosyyttiä lasku (95 %).

Asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia ilmoitettiin 86 %:lla potilaista. Yleisin asteen 3 ja 4 ei-hematologinen haittavaikutus oli sytokiinioireyhtymä (37 %).

Yleisimmät hematologiset laboratorioarvojen asteen 3 ja 4 poikkeavuudet olivat valkosoluarvon lasku (97 %), lymfosyyttiä lasku (94 %), neutrofiiliarvon lasku (96 %), trombosyyttiä lasku (70 %) ja hemoglobiiniarvon lasku (46 %).

Asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia todettiin useammin ensimmäisten 8 viikon kuluessa infuusion jälkeen (78 % potilaista) kuin yli 8 viikon kuluttua infuusiosta (49 % potilaista).

DLBCL

Tässä kohdassa kuvattavia haittavaikutuksia havaittiin populaatiossa, jossa 115 potilasta sai Kymriah-hoitoa infuusiona yhdessä maailmanlaajuisessa kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa eli meneillään olevassa kliinisessä avaintutkimuksessa CCTL019C2201.

Yleisimmät ei-hematologiset haittavaikutukset olivat sytokiinioireyhtymä (57 %), infektiot (58 %), kuume (35 %), ripuli (31 %), pahoinvointi (29 %), uupumus (27 %) ja hypotensio (25 %).

Yleisimmät hematologiset laboratorioarvojen poikkeavuudet olivat lymfosyyttiä lasku (100 %), valkosoluarvo lasku (99 %), hemoglobiiniarvo lasku (99 %), neutrofiiliarvo lasku (97 %) ja trombosyyttiä lasku (95 %).

Asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia ilmoitettiin 88 %:lla potilaista. Yleisimmät asteen 3 ja 4 ei-hematologiset haittavaikutukset olivat infektiot (34 %) ja sytokiinioireyhtymä (23 %).

Yleisimmät (> 25 %) hematologiset laboratorioarvojen asteen 3 ja 4 poikkeavuudet olivat lymfosyyttiä lasku (95 %), neutrofiiliarvo lasku (82 %), valkosoluarvo lasku (78 %), hemoglobiiniarvo lasku (59 %) ja trombosyyttiä lasku (56 %).

Asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia todettiin useammin ensimmäisten 8 viikon kuluessa infuusion jälkeen (82 %) kuin yli 8 viikon kuluttua infuusiosta (48 %).

FL

Tässä kohdassa kuvattavia haittavaikutuksia havaittiin populaatiossa, jossa 97 potilasta sai Kymriah-hoitoa infuusiona yhdessä maailmanlaajuisessa kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa eli meneillään olevassa kliinisessä avaintutkimuksessa CCTL019E2202.

Yleisimmät ei-hematologiset haittavaikutukset (> 25 %) olivat sytokiinioireyhtymä (50 %), infektiot (50 %) ja päänsärky (26 %).

Yleisimmät hematologiset laboratorioarvojen poikkeavuudet olivat hemoglobiiniarvo lasku (94 %), lymfosyyttiä lasku (92 %), valkosoluarvo lasku (91 %), neutrofiiliarvo lasku (89 %) ja trombosyyttiä lasku (89 %).

Asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia ilmoitettiin 75 %:lla potilaista. Yleisin asteen 3 ja 4 ei-hematologinen haittavaikutus oli infektio (16 %).

Yleisimmät (> 25 %) hematologisten laboratorioarvojen asteen 3 ja 4 poikkeavuudet olivat lymfosyyttiä lasku (87 %), valkosoluarvo lasku (74 %), neutrofiiliarvo lasku (71 %), trombosyyttiä lasku (26 %) ja hemoglobiiniarvo lasku (25 %).

Asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia todettiin useammin ensimmäisten 8 viikon kuluessa infuusion jälkeen (70 %) kuin yli 8 viikon kuluttua infuusiosta (40 %).

Haittavaikutustaulukko

Tässä kohdassa kuvattavia haittavaikutuksia havaittiin 79, 115 ja 97 potilaalla meneillään olevissa monikeskustutkimuksissa kliinisissä avaintutkimuksissa (CCTL019B2202, CCTL019C2201 ja CCTL019E2202) sekä 64 ja 69 potilaalla tukevissa tutkimuksissa (CCTL019B2205J ja CCTL019B2001X). Näissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 2) esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen noudattaen seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 2 Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Infektiot¹⁾	
Hyvin yleinen:	Infektiot (määrittämätön patogeeni), virusinfektiot, bakteeri-infektiot
Yleinen:	Siini-infektiot
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia
Yleinen:	Leukopenia, pansytopenia, koagulopatia, lymfopenia
Melko harvinainen:	B-soluaplasia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin yleinen:	Sytokiinioireyhtymä, hypogammaglobulinemia ²⁾
Yleinen:	Infuusioreaktio, käänteisshyljintä ³⁾ , hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahalun heikkeneminen, hypokalemia, hypofosfatemia
Yleinen:	Hypomagnesemia, hypoalbuminemia ⁴⁾ , hyperglykemia, hyponatremia, hyperurikemia ⁵⁾ , hyperkalsemia, tuumorilyysioireyhtymä, hyperkalemia, hyperfosfatemia ⁶⁾ , hypernatremia, hyperferritinemia ⁷⁾ , hypokalsemia
Melko harvinainen:	Hypermagnesemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Ahdistuneisuus, delirium ⁸⁾ , unihäiriö ⁹⁾
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky ¹⁰⁾ , enkefalopatia ¹¹⁾
Yleinen:	Huimaus ¹²⁾ , perifeerinen neuropatia ¹³⁾ , vapina ¹⁴⁾ , motorinen toimintahäiriö ¹⁵⁾ , kouristuskohtaus ¹⁶⁾ , puheen häiriöt ¹⁷⁾ , hermokipu ¹⁸⁾
Melko harvinainen:	Iskeeminen aivoinfarkti, ataksia ¹⁸⁾ , immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä**
Silmät	
Yleinen:	Näköhäiriö ²⁰⁾
Sydän	
Hyvin yleinen:	Takykardia ²¹⁾
Yleinen:	Sydämen vajaatoiminta ²²⁾ , sydämenpysähdys, eteisvärinä
Melko harvinainen:	Kammioolisälyönnit
Verisuonisto	
Hyvin yleinen:	Verenvuoto ²³⁾ , hypotensio ²⁴⁾ , hypertensio
Yleinen:	Tromboosi ²⁵⁾ , kapillaarivuoto-oireyhtymä
Melko harvinainen:	Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Yskä ²⁶⁾ , hengenahdistus ²⁷⁾ , hypoksia
Yleinen:	Suu-nielukipu ²⁸⁾ , keuhkopöhö ²⁹⁾ , nenän tukkoisuus, pleuraeffuusio, takypnea
Melko harvinainen:	Äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoinfiltraatit
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu ³⁰⁾
Yleinen:	Stomatiitti, vatsan turvotus, suun kuivuus, askites
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleinen:	Ihottuma ³¹⁾
Yleinen:	Kutina, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, tuki- ja liikuntaelämistön kipu ³²⁾
Yleinen:	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin yleinen:	Akuutti munuaisvaurio ³³⁾
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Kuume, uupumus ³⁴⁾ , turvotus ³⁵⁾ , kipu ³⁶⁾
Yleinen:	Influenssan kaltainen sairaus, astenia, monielinvaurio-oireyhtymä, vilunväristykset
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Lymfosyyttiaron lasku*, valkosoluarvon lasku*, hemoglobiiniarvon lasku*, neutrofiiliarvon lasku*, trombosyyttiaron lasku*, maksaentsyymiarvojen nousu ³⁷⁾
Yleinen:	Veren bilirubiiniarvon nousu, painon lasku, veren fibrinogeeniarvon lasku, INR-arvon nousu, fibriinin D-dimeerin nousu, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan (APTT) pidentyminen, protrombiiniajan pidentyminen
1)	Esitetyt infektiot edustavat ylätasen ryhmätermiä.
2)	Hypogammaglobulinemia sisältää seuraavat termit: veren immunoglobuliini A -arvon lasku, veren immunoglobuliini G -arvon lasku, veren immunoglobuliini M -arvon lasku, hypogammaglobulinemia, immuunipuutos, yleinen vaihteleva immuunipuutos ja immunoglobuliiniarvon lasku.
3)	Käänteishyljintä sisältää käänteishyljinnän, maha-suolikanavan käänteishyljinnän ja ihon käänteishyljinnän.
4)	Hypoalbuminemia sisältää veren albumiiniarvon laskun ja hypoalbuminemia.
5)	Hyperurikemia sisältää veren virtsahappoarvon nousun ja hyperurikemia.
6)	Hyperfosfatemia sisältää veren fosforiarvon nousun ja hyperfosfatemia.
7)	Hyperferritinemia sisältää hyperferritinemia ja seerumin ferritiiniarvon nousun.
8)	Delirium sisältää seuraavat termit: agitaatio, delirium, aistiharhat, näköharhat, ärtyneisyys ja levottomuus.
9)	Unihäiriö sisältää unettomuuden, painajaiset ja unihäiriön.
10)	Päänsärky sisältää päänsäryn ja migreenin.
11)	Enkefalopatia sisältää seuraavat termit: automatismi, kognitiohäiriö, sekavuustila, alentunut tajunnan taso, tarkkaavuuden häiriö, enkefalopatia, letargia, muistin heikentyminen, psyykkisen tilan muutokset, metabolinen enkefalopatia, uneliaisuus ja ajattelun poikkeavuudet. Enkefalopatia on immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän hallitseva piirre muiden oireiden ohella.
12)	Huimaus sisältää huimauksen, pyöräytyksen ja pyörtymisen.
13)	Perifeerinen neuropatia sisältää dysestesia, hyperestesia, hypostesia, perifeerisen neuropatian, parestesia ja perifeerisen sensorisen neuropatian.
14)	Vapina sisältää dyskinesian ja vapinan.
15)	Motorinen toimintahäiriö sisältää lihasspasmit, lihasnykäykset, myoklonuksen ja myopatian.
16)	Kouristuskohtaus sisältää yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset, kouristuskohtauksen ja status epilepticuksen.
17)	Puheen häiriöt sisältää afasian, dysartrian ja puheen häiriöt.
18)	Hermokipu sisältää hermokivun ja iskiaskivun.
19)	Ataksia sisältää ataksian ja dysmetrian.
20)	Näköhäiriö sisältää näön hämärtyminen ja näköhäiriön.
21)	Takykardia sisältää sinustakykardian, supraventrikulaarisen takykardian ja takykardian.
22)	Sydämen vajaatoiminta sisältää sydämen vajaatoiminnan, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion toimintahäiriön ja oikean kammion toimintahäiriön.

- 23) Verenvuoto sisältää seuraavat termit: peräaukon verenvuoto, verirakkula, virtsan verisyys, kanyylikohdan verenvuoto, aivoverenvuoto, sidekalvon verenvuoto, kontuusio, hemorraginen kystiitti, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, pohjukaissuolihaavan verenvuoto, ekkymoosi, nenäverenvuoto, silmän kontuusio, maha-suolikanavan verenvuoto, ienverenvuoto, verinivel, verioksennus, ulosteen verisyys, hematooma, verivirtsaisuus, veriyskökset, runsas kuukautisvuoto, injektiokohdan hematooma, kuukautisten välivuoto, suuri suolistoverenvuoto, huulten verenvuoto, musta veriuloste, suun verenvuoto, limakalvon verenvuoto, verirakkula suussa, periorbitaalinen hematooma, peritoneaalinen hematooma, petekiat, nielun verenvuoto, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, keuhkoverenvuoto, purppura, peräsuolen verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, avannekohdan verenvuoto, ihonalainen hematooma, kovakalvonalainen hematooma, kovakalvonalainen verenvuoto, hammaskuopan verenvuoto, henkitorven verenvuoto, tapaturmainen verenvuoto, kasvaimen verenvuoto, maha-suolikanavan yläosan verenvuoto ja emättimen verenvuoto.
- 24) Hypotensio sisältää hypotension ja ortostaattisen hypotension.
- 25) Tromboosi sisältää syvän laskimotromboosin, embolian, keuhkoembolian, tromboosin, onttolaskimotromboosin ja laskimotromboosin.
- 26) Yskä sisältää yskän, limaa tuottavan yskän ja ylähengitysteiden yskäoireyhtymän.
- 27) Hengenahdistus sisältää äkillisen hengitysvajauksen, hengenahdistuksen, rasisukseen liittyvän hengenahdistuksen, hengitysvaikeuden ja hengitysvajauksen.
- 28) Suu-nielukipu sisältää suukivun ja suu-nielukivun.
- 29) Keuhkopöhö sisältää akuutin keuhkopöhön ja keuhkopöhön.
- 30) Vatsakipu sisältää epämukavuuden tunteen vatsassa, vatsakivun, alavatsakivun, ylävatsakivun ja mahasuolikanavan kivun.
- 31) Ihottuma sisältää dermatiitin, aknetyyppisen dermatiitin, kosketusihottuman, ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, näppyläisen ihottuman ja kutisevan ihottuman.
- 32) Tuki- ja liikuntaelimestön kipu sisältää selkävivun, luustokivun, kylkikivun, tuki- ja liikuntaelinperäisen rintakivun, tuki- ja liikuntaelimestön kivun, niskakivun ja ei-sydänperäisen rintakivun.
- 33) Akuutti munuaisvaurio sisältää akuutin munuaisvaurion, anurian, atsotemian, veren kreatiniiniarvon poikkeavuuden, veren kreatiniiniarvon nousun, veren virtsa-ainearvon nousun, munuaisten vajaatoiminnan, munuaistubulusten toimintahäiriön ja munuaistubulusten nekroosin.
- 34) Uupumus sisältää uupumuksen ja huonovointisuuden.
- 35) Turvotus sisältää kasvojen turvotuksen, nesteretention, yleistyneen turvotuksen, hypervolemian, paikallisen turvotuksen, ääreisosien edeeman, silmäkuoppaa ympäröivän turvotuksen ja ääreisosien turvotuksen.
- 36) Kipu sisältää kivun ja raajakivun.
- 37) Maksaentsyymiarvojen nousu sisältää ALAT-arvon nousun, ASAT-arvon nousun, veren AFOS-arvon nousun, maksaentsyymiarvojen nousun ja transaminaasiarvojen nousun.
- * Yleisyys perustuu laboratorioarvoihin. Kunkin potilaan tiedoista esitetään vain pahin lähtötilanteen jälkeen todettu vaikeusaste.
- ** Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, lyhenne: ICANS. Oireet ja löydökset voivat olla eteneviä, ja niitä voivat olla mm. afasia, tajunnan tason muutos, kognitiivisten kykyjen heikentyminen, motorinen heikkous, kouristuskohtaukset ja aivopöhö.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin pediatrien ja nuorten aikuisten potilaiden B-solu-ALL:n hoitoa (N = 212), sytokiinioireyhtymää ilmoitettiin 75 %:lla potilaista (37 %:lla reaktion aste oli 3 tai 4; 0,5 % [1 potilaalla] reaktio johti kuolemaan).

Meneillään olevassa kliinisessä DLBCL-tutkimuksessa (N = 115) sytokiinioireyhtymää on ilmoitettu 57 %:lla potilaista (23 %:lla reaktion aste oli 3 tai 4).

Meneillään olevassa kliinisessä FL-tutkimuksessa (N = 97) sytokiinioireyhtymää on ilmoitettu 50 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 tapahtumia ei ole ilmoitettu.

Pediatrien ja nuorten aikuisten B-solu-ALL- ja DLBCL-tutkimuksissa sytokiinioireyhtymä luokiteltiin Pennin kriteerien mukaisesti seuraavasti: Aste 1: lievät tukihoidon vaatimat reaktiot; Aste 2: keskivaikeat suonensisäisiä hoitoja vaatimat reaktiot; Aste 3: vaikeat pienten vasopressoriannosten tai lisähapen käyttöä vaatimat reaktiot; Aste 4: henkeä uhkaavat suurten vasopressoriannosten käyttöä tai intubaatiota vaatimat reaktiot; Aste 5: kuolema.

FL-tutkimuksessa sytokiinioireyhtymä luokiteltiin Leen kriteerien mukaisesti seuraavasti: Aste 1: lievät yleisluonteiset oireet, jotka vaativat oireenmukaista hoitoa; Aste 2: oireet, jotka vaativat kohtalaisia hoitotoimenpiteitä, kuten pienivirtauksista lisähappea tai pieniannoksista vasopressoria; Aste 3: oireet, jotka vaativat raskaita hoitotoimenpiteitä, kuten suurivirtauksista lisähappea ja suuria vasopressoriannoksia; Aste 4: henkeä uhkaavat, intubaatiota vaativat oireet; Aste 5: kuolema.

Sytokiinioireyhtymän kliininen hoito, ks. kohta 4.4 ja taulukko 1.

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

B-solu-ALL-potilaiden joukossa vaikeita infektiota (aste 3 tai vaikeampi), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan, esiintyi Kymriah-infuusion jälkeen 36 %:lla potilaista. Kokonaisilmaantuvuus (kaikki asteet) oli 70 % (määrittämättömät 55 %, virusinfektiot 31 %, bakteeri-infektiot 24 % ja sieni-infektiot 12 %) (ks. kohta 4.4). 41 %:lle potilaista kehittyi jonkin tyyppin infektio 8 viikon kuluessa Kymriah-infusiosta.

DLBCL-potilaiden joukossa vaikeita infektiota (aste 3 tai vaikeampi), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan, esiintyi 34 %:lla potilaista. Kokonaisilmaantuvuus (kaikki asteet) oli 58 % (määrittämättömät 48 %, bakteeri-infektiot 15 %, sieni-infektiot 11 % ja virusinfektiot 11 %) (ks. kohta 4.4). 37 %:lle potilaista kehittyi jonkin tyyppin infektio 8 viikon kuluessa.

FL-potilaiden joukossa vaikeita infektiota (aste 3 tai 4) esiintyi 16 %:lla potilaista. Kokonaisilmaantuvuus (kaikki asteet) oli 50 % (määrittämättömät 36 %, virusinfektiot 17 %, bakteeri-infektiot 6 % ja sieni-infektiot 2 %) (ks. kohta 4.4). 19 %:lle potilaista kehittyi jonkin tyyppin infektio 8 viikon kuluessa.

Vaikeaa kuumeista neutropeniaa (aste 3 tai 4) havaittiin 26 %:lla pediatriasta ja nuorista aikuisista B-solu-ALL-potilaista, 17 %:lla DLBCL-potilaista ja 12 %:lla FL-potilaista. Kuumeisen neutropenian hoito ennen Kymriah-infusiota ja infuusion jälkeen, ks. kohta 4.4.

Pitkittyneet sytopeniat

Sytopeniat ovat hyvin yleisiä aiempien solunsalpaajahoidojen ja Kymriah-hoidon perusteella.

Kaikilla pediatrialla ja nuorilla aikuisilla B-solu-ALL-potilailla oli asteen 3 tai 4 sytopenia jossain vaiheessa Kymriah-infuusion jälkeen. Laboratorioarvoihin perustuvia asteen 3 ja 4 sytopenioita, jotka eivät olleet korjautuneet päivään 28 mennessä Kymriah-infuusion jälkeen, olivat valkosolumäärän pieneneminen (50 %), neutrofiilimäärän pieneneminen (56 %), lymfosyttimäärän pieneneminen (43 %), trombosyttimäärän pieneneminen (32 %) ja hemoglobiiniarvon pieneneminen (11 %).

Kaikilla aikuisilla DLBCL-potilailla oli asteen 3 ja 4 sytopenioita jossain vaiheessa Kymriah-infuusion jälkeen. Laboratorioarvoihin perustuvia asteen 3 ja 4 sytopenioita, jotka eivät olleet korjautuneet päivään 28 mennessä, olivat trombosyttimäärän pieneneminen (39 %), lymfosyttimäärän pieneneminen (29 %), neutrofiilimäärän pieneneminen (25 %), valkosolumäärän pieneneminen (21 %) ja hemoglobiiniarvon pieneneminen (14 %).

Aikuisista FL-potilaista 99 %:lla oli asteen 3 ja 4 sytopenioita jossain vaiheessa Kymriah-infuusion jälkeen. Laboratorioarvoihin perustuvia asteen 3 ja 4 sytopenioita, jotka eivät olleet korjautuneet päivään 28 mennessä Kymriah-infuusion jälkeen, olivat lymfosyttimäärän pieneneminen (23 %), trombosyttimäärän pieneneminen (17 %), neutrofiilimäärän pieneneminen (16 %), valkosolumäärän pieneneminen (13 %) ja hemoglobiiniarvon pieneneminen (3 %).

Neurologiset hättävähäikutukset

Valtaosa neurotoksisista tapahtumista kehittyi 8 viikon kuluessa infuusiosta ja oli ohimeneviä.

Pediatristen ja nuorten aikuisten B-solu-ALL-potilaiden joukossa vakavien neurologisten hättävähäikutusten, mukaan lukien enkefalopatian ja/tai deliriumin merkkejä esiintyi 32 %:lla potilaista (10 % oli astetta 3 tai 4) 8 viikon kuluessa Kymriah-infuusiosta. DLBCL-potilaiden joukossa enkefalopatian ja/tai deliriumin merkkejä esiintyi 20 %:lla potilaista (11 % oli astetta 3 tai 4) 8 viikon kuluessa Kymriah-infuusiosta. FL-potilaiden joukossa näitä esiintyi 9 %:lla potilaista (1 % oli astetta 3 tai 4) 8 viikon kuluessa Kymriah-infuusiosta. FL-potilaiden neurotoksisista tapahtumista immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvää neurotoksisuusoireyhtymää (ICANS) esiintyi 4 %:lla potilaista (1 % oli astetta 3 tai 4); kaikki tapahtumat ilmaantuivat 8 viikon kuluessa Kymriah-infuusiosta.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaa ilmoitettiin 49 %:lla Kymriah-hoitoa saaneista uusiutunutta tai hoitoresistenttiä ALL:aa sairastavista potilaista, 17 %:lla uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:aa sairastavista potilaista ja 17 %:lla uusiutunutta tai hoitoresistenttiä FL:aa sairastavista potilaista.

Raskaana olevilla naisilla, jotka ovat saaneet Kymriah-valmistetta, voi olla hypogammaglobulinemiaa. Kymriah-hoitoa saaneille äideille syntyneiden vastasyntyneiden immunoglobuliinipitoisuudet on aiheellista arvioida.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa tisagenlekleuseelin humoraalinen immunogeenisuus mitattiin määrittämällä hiiren CAR19:n vasta-aineet (anti-mCAR19) seerumista ennen valmisteen antoa ja sen jälkeen. Valtaosa potilaista sai positiivisen tuloksen ennen valmisteen antoa tehdystä anti-mCAR19-vastainemäärityksestä pediatriisilla ja nuorilla aikuisilla ALL-potilailla (B2202, B2205J, B2001X, 84,0 %), aikuisilla DLBCL-potilailla (C2201, 93,9 %) ja aikuisilla FL-potilailla (E2202, 66,0 %).

Hoidon indusoimia anti-mCAR19-vasta-aineita havaittiin 40,5 %:lla pediatriisessa ja nuorten aikuisten ALL:ssa (B2202), 8,7 %:lla aikuisten DLBCL:ssa ja 28,7 %:lla aikuisten FL:ssa. Aiemmillä ja hoidon indusoimilla vasta-aineilla ei ollut vaikutusta kliiniseen vasteeseen eikä tisagenlekleuseelin ekspansioon ja persistenssiin. Ei ole näyttöä siitä, että aiemmat ja hoidon indusoimat vasta-aineet vaikuttaisivat Kymriah-valmisteen turvallisuuteen tai tehoon.

T-solujen immunogeenisuusvasteita ei havaittu pediatriisilla ja nuorilla aikuisilla B-solu-ALL-potilailla, aikuisilla uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:aa sairastavilla potilailla eikä aikuisilla FL-potilailla.

Pediatriiset potilaat

Tisagenlekleuseelin turvallisuutta pediatristen 3 vuotta täyttäneiden uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solu-ALL:aa sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin avaintutkimuksessa B2202 ja tukevissa tutkimuksissa B2205J ja B2001X. Tutkimuksiin osallistui 212 pediatriasta potilasta, joista suurin osa (81 %) oli alle 18-vuotiaita (65/79 B2202-tutkimuksessa, 54/64 B2205J-tutkimuksessa ja 52/69 B2001X-tutkimuksessa). Pediatriisille potilaille ilmaantuneiden hättävähäikutusten esiintymistiheydet, tyypit ja vaikeusasteet kuvataan edellä kohdassa ”Turvallisuusprofiilin yhteenveto” ja taulukossa 2.

Tisagenlekleuseelin turvallisuutta pediatristen alle 3-vuotiaiden uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solu-ALL:aa sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin havainnoivassa B2401-tutkimuksessa (n = 43). Kaiken kaikkiaan turvallisuushavainnot olivat tisagenlekleuseelin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Markkinoille tulon jälkeiset kokemukset

Tiedot seuraavista haittavaikutuksista on saatu Kymriah-valmisteeseen markkinoille tulon jälkeisestä käyttökokemuksesta spontaanien haittavaikutusilmoitusten, kirjallisuuden, laajennetun saatavuuden ohjelmien ja muiden kliinisten tutkimusten kuin maailmanlaajuisten myyntilupatutkimusten kautta. Haittavaikutuksista ilmoittaminen on vapaaehtoista eikä käyttäjäpopulaation kokoa tunneta, joten eri haittojen esiintymistiheyttä ei aina voida arvioida luotettavasti eikä selvittää, onko ilmiöllä syy-yhteys tisagenlekleuseelitalitukseen.

Esiintyvyys tuntematon: Anafylaktinen reaktio / infuusioreaktio, neurotoksisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteeseen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteeseen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksia ei ole ilmoitettu.

Yliannostustapauksessa mahdollinen riski on lisääntynyt todennäköisyys sytokiinioireyhtymän, mukaan lukien vaikean sytokiinioireyhtymän, kehittymiselle. Tarkka seuranta, ks. kohta 4.2; sytokiinioireyhtymän oireet ja hoito, ks. kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XL04

Vaikutusmekanismi

Tisagenlekleuseeli on syövän immunologinen, autologinen soluhoido, jossa potilaan omat T-solut ohjelmoitetaan kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavan transgeenin avulla tunnistamaan CD19-antigeenia ilmentäviä soluja ja tuhoamaan niitä. Kimeerinen antigeenireseptori koostuu CD19-antigeenia tunnistavasta yksiketjuisesta hiiren vasta-ainefragmentista, joka on yhdistetty 4-1BB:n (CD137:n) ja CD3-zeetan solunsisäisiin signaalintidomeeneihin. CD3-zeeta-komponentti on välttämätön T-solujen aktivaation ja antituumorivaikutuksen käynnistämiseksi, kun taas 4-1BB tehostaa tisagenlekleuseelin ekspansiota ja persistenssiä. CD19-antigeenia ilmentäviin soluihin sitoutuessaan kimeerinen antigeenireseptori välittää signaalin, joka edistää T-solujen ekspansiota ja tisagenlekleuseelin persistenssiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL)

Kymriah-hoidon turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaille ja enintään 25-vuotiailla nuorilla aikuispotilaille, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti B-solu-ALL, arvioitiin yhdessä avaintutkimuksessa (B2202, N = 79) ja kahdessa tukea antavassa tutkimuksessa (B2205J [N = 64] ja B2101J [N = 60]) yhteensä 203 potilaalla. Tutkimukset olivat avoimia ja yksiryhmäisiä vaiheen I/II tutkimuksia. Kaikilta potilailta oli kerätty ja pakastettu leukaferesimateriaalia ennen tutkimukseen ottoa tai sen yhteydessä.

Tämä avaintutkimus B2202 (ELIANA) on yksiryhmäinen vaiheen II monikeskustutkimus, johon otettiin uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solulinjan ALL:aa sairastavia lapsipotilaita ja nuoria aikuispotilaita. Mukaan otetuista 97 potilaasta 79 sai infuusion; 8:lle (8 %) potilaalle Kymriah-valmistetta ei voitu valmistaa; keskeyttämisen syitä ennen Kymriah-infuusion antoa olivat kuolema (n = 7; 7 %) ja haittatapahtumat (n = 3; 3 %) potilaan odottaessa Kymriah-valmisteen valmistamista kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksen seurannan keston mediaani oli 16,0 kk (vaihteluväli 0,4–34,4), määriteltynä ajaksi Kymriah-infuusiosta seurannan päättymiseen tai seurannan keskeyttämiseen ennen tiedonkeruun katkaisupäivää. Kymriah-infuusion ja tiedonkeruun katkaisupäivän välisen ajan mediaani oli 24,2 kk (vaihteluväli 4,5–35,1). Tutkimus on edelleen meneillään.

Tutkimukseen otettujen ja infuusion saaneiden potilaiden olennaiset lähtötilanteen tiedot esitetään taulukossa 3. Useimmat potilaat (69/79, 87 %) saivat siltahoitoa Kymriah-hoitoa odottaessaan. Tutkimuksen 79:stä Kymriah-infuusion saaneesta potilaasta yhteensä 76 (96 %) sai myös lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa tutkimukseen oton jälkeen ja ennen Kymriah-kertaannosinfuusion antoa (ks. kohdasta 4.2 lisätietoja lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian edellytyksistä).

Taulukko 3 Tutkimus B2202: Tutkimukseen otettujen ja infuusion saaneiden potilaspopulaatioiden lähtötilanteen tiedot

	Tutkimukseen otetut N = 97 n (%)	Infuusion saaneet N = 79 n (%)
Ikä (vuotta)		
Keskiarvo (keskihajonta)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediaani (minimi–maksimi)	11 (3–27)	11 (3–24)
Ikäryhmä (vuotta) - n (%)		
< 10 vuotta	40 (41,2)	32 (40,5)
≥ 10 vuotta ja < 18 vuotta	40 (41,2)	33 (41,8)
≥ 18 vuotta	17 (17,5)	14 (17,7)
Sukupuoli - n (%)		
Mies	54 (55,7)	45 (57,0)
Nainen	43 (44,3)	34 (43)
Sairauden status - n (%)		
Primaari hoitoresistentti ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Uusiutunut sairaus ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Aikaisempi kantasolusiirto - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primaari hoitoresistentti: Ei morfologista täydellistä remissiota (CR) ennen tutkimusta		
² Uusiutunut sairaus: Uusiutunut ainakin yhden kerran ennen tutkimusta		

Teho osoitettiin ensisijaisen päätetapahtuman eli riippumattoman arviointitoimikunnan arvioiman kokonaisremissioprosentin (ORR) avulla, joka sisälsi 3 kk:n kuluessa infuusiosta toteutuneen parhaan kokonaisvasteen (täydellinen remissio [CR] tai täydellinen remissio ilman täydellistä veriarvojen korjautumista [CRi]). Toissijaisia päätetapahtumia olivat remission kesto (DOR) ja niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat CR-vasteen tai CRi-vasteen ja joiden jäännöstauti oli minimaalinen (MRD) eli virtausytometrian mukaan < 0,01 % (MRD-negatiivisuus). Tutkimuksen tulokset tehon osalta esitetään taulukossa 4. ORR oli samankaltainen kaikissa alaryhmissä. Kahdeksalle tutkittavalle (10,1 %), jotka saavuttivat Kymriah-infuusion jälkeen CR/CRi-vasteen, tehtiin remission aikana hematopoeettinen kantasolusiirto. Näistä tutkittavista 6:lle (7,6 %) kantasolusiirto tehtiin ensimmäisten 6 kk:n kuluessa infuusiosta remission aikana. Kymriah-infuusio annettiin Kymriah-hoitoon kvalifoidussa hoitokeskuksessa joko osastohoidossa tai avohoidossa.

Taulukko 4 Tutkimus B2202: Tehotulokset lapsipotilailla ja nuorilla aikuispotilailla, joilla oli uusiutunut/hoitoresistentti B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL)

Ensisijainen päätetapahtuma	Tutkimukseen otetut N = 97	Infuusion saaneet N = 79
Kokonaisremissioprosentti (ORR)^{1,2}, n (%) 95 % luottamusväli (lv)	65 (67,0) (56,7; 76,2) p < 0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p < 0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Tärkeä toissijainen päätetapahtuma	N = 97	N = 79
CR tai CRi ja MRD-negatiivinen luuydin ^{5,6} , n (%) 95 % lv	64 (66,0) (55,7; 75,3) p < 0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p < 0,0001
Remission kesto (DOR)⁷	N = 65	N = 65
Tapahtumavapauden todennäköisyys (%) 12 kk kohdalla	66,3	66,3
Tapahtumavapauden todennäköisyys (%) 18 kk kohdalla	66,3	66,3
Mediaani (kk) (95 % lv)	Ei saavutettu (20,0; ei arv. ⁹)	Ei saavutettu (20,0; ei arv.)
Muu toissijainen päätetapahtuma	N = 97	N = 79
Kokonaiselossaoloaika (OS) ⁸		
Elossaolon todennäköisyys (%) 12 kk kohdalla	69,8	76,4
Elossaolon todennäköisyys (%) 24 kk kohdalla	56,9	66,3
Mediaani (kk) (95 % lv)	Ei saavutettu (19,4; ei arv.)	Ei saavutettu (28,2; ei arv.)
¹	Edellyttää remissiostatuksen säilymistä vähintään 28 vrk ilman kliinistä näyttöä taudin uusiutumisesta.	
²	Nimellinen yksisuuntainen tarkka p-arvo tilanteessa, jossa nollahypoteesin (H0) mukaan ORR ≤ 20 % ja vaihtoehdoisen hypoteesin (Ha) mukaan ORR > 20 %	
³	CR (täydellinen remissio) määriteltiin tilanteeksi, jossa luuytimessä oli < 5 % blasteja, veressä oli < 1 % kiertäviä blasteja, luuytimenulkoisesta taudista ei ollut näyttöä ja ääreisveren arvot olivat korjautuneet täysin (trombosyytit > 100 000/mikrol ja absoluuttinen neutrofiiliarvo [ANC] > 1 000/mikrol) ilman verensiirtoja.	
⁴	CRi (täydellinen remissio ilman täydellistä veriarvojen korjautumista) määriteltiin tilanteeksi, jossa luuytimessä oli < 5 % blasteja, veressä oli < 1 % kiertäviä blasteja, luuytimenulkoisesta taudista ei ollut näyttöä eivätkä ääreisveren arvot olleet korjautuneet täysin verensiirtoja käytettäessä tai ilman verensiirtoja.	
⁵	MRD-negatiivisuus (negatiivisuus minimaalisen jäännöstaudin suhteen) määriteltiin tilanteeksi, jossa virtausytometrialla mitattu MRD-arvo oli < 0,01 %.	
⁶	Nimellinen yksisuuntainen tarkka p-arvo tilanteessa, jossa MRD-negatiivisessa remissiossa nollahypoteesin (H0) mukaan ≤ 15 % vs. vaihtoehdoisen hypoteesin (Ha) mukaan > 15 %.	
⁷	DOR määriteltiin ajaksi CR- tai CRi-vasteen alkamisesta taudin uusiutumiseen tai kuolemaan perussairauden vuoksi; ensimmäisenä tapahtunut valittiin (N = 65).	
⁸	Kokonaiselossaoloaika (OS) määriteltiin ajaksi Kymriah-infuusiopäivästä kuolinpäivään kuolinsyystä riippumatta niille potilaille, jotka saivat infuusion, ja tutkimukseen ottopäivästä kuolinpäivään kuolinsyystä riippumatta niille potilaille, jotka otettiin tutkimukseen.	
⁹	Ei arvioitavissa	

Terveysteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) arvioitiin PedsQL- ja EQ-5D-kyselylomakkeilla 8 vuotta täyttäneiden tutkittavien joukossa (n = 61). Kyselyyn vastanneiden potilaiden joukossa (n = 51) PedsQL-kokonaispisteiden muutoksen keskiarvo (keskihajonta suluissa) lähtötilanteesta oli 3 kk kohdalla 13,1 pistettä (13,45), 6 kk kohdalla 15,4 pistettä (16,81) ja 12 kk kohdalla 25,0 pistettä (19,09). EQ-5D-VAS-pisteiden muutoksen keskiarvo (keskihajonta suluissa) lähtötilanteesta oli 3 kk kohdalla 16,0 pistettä (16,45), 6 kk kohdalla 15,3 pistettä (18,33) ja 12 kk kohdalla 21,7 pistettä (17,14). Tulokset viittaavat kokonaisuutena kliinisesti merkittävään HRQoL:n paranemiseen Kymriah-infuusion jälkeen.

Tukea antava tutkimus B2205J (ENSIGN) oli vaiheen II yksiryhmäinen monikeskustutkimus, johon otettiin uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solulinjan ALL:aa sairastavia lapsipotilaita ja nuoria aikuispotilaita. Tutkimusasetelma oli samankaltainen ja tutkimukseen otetut potilaspopulaatiot vertailukelpoisia avaintutkimukseen B2202 verrattuna. Näiden kahden tutkimuksen merkittävin ero oli ensisijaisen tehon päätetapahtuman, ORR:n, määritelmä. B2205J-tutkimuksessa ORR mitattiin 6 kk:n kuluessa Kymriah-infuusiosta ja avaintutkimuksessa 3 kuukauden kuluessa. Tutkimukseen otetuista 75 potilaasta 64 potilasta sai Kymriah-infuusion; 5:lle (6,7 %) potilaalle Kymriah-valmistetta ei voitu valmistaa ja 6 potilasta (8,0 %) kuoli odottaessaan Kymriah-valmisteen valmistamista kliinisessä tutkimuksessa. Lopullisissa analyyseissä tutkimuksen seurannan keston mediaani oli 12,2 kk (vaihteluväli 0,4–49,3), määriteltynä ajaksi Kymriah-infuusiosta seurannan päättymiseen tai seurannan keskeyttämiseen ennen tiedonkeruun katkaisupäivää. Kymriah-infuusion ja tiedonkeruun katkaisupäivän välisen ajan mediaani oli 31,7 kk (vaihteluväli 17,6–56,0).

Infuusion saaneiden potilaiden mediaani-ikä oli 12,5 vuotta (vaihteluväli: 3–25 vuotta), potilaista 34 (53,1 %) oli naispuolisia ja 30 (46,9 %) miespuolisia, 10,9 %:lla oli primaari hoitoresistentti tauti, 89,1 %:lla oli uusiutunut tauti ja 43,8 % potilaista oli aiemmin saanut ainakin yhden hematopoeettisen kantasolusiirron. Tutkimukseen otettujen potilaiden tautiin liittyvät lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaisia, mitä tuli ikään (iän mediaani 13,0 v, vaihteluväli: 3–25), sukupuoleen (46,7 % naispuolisia ja 53,3 % miespuolisia), primaariin hoitoresistenttiin tautiin (10,7 %) ja aiemmin saatuun kantasolusiirtoon (42,7 %). Suurin osa infuusion saaneista potilaista (57/64, 89,1 %) sai siltahoitoa Kymriah-infuusiota odottaessaan. Yhteensä 60 potilasta (93,8 %) 64:stä Kymriah-infuusion saaneesta potilaasta sai myös lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa tutkimukseen oton jälkeen ennen Kymriah kerta-annoksen infuusiota.

Teho osoitettiin ensisijaisen päätetapahtuman eli riippumattoman arviointitoimikunnan arvioiman ORR:n avulla, joka sisälsi 6 kk:n kuluessa infuusiosta toteutuneen parhaan kokonaisvasteen (CR tai CRi, joka säilyi vähintään 28 vrk), ja toissijaisten päätetapahtumien avulla, joihin kuuluivat DOR, niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat CR- tai CRi-vasteen ja MRD-negatiivisuuden, sekä OS. Infuusion saaneista potilaista ORR osoitettiin 45 (70,3 %) potilaalla (59,4 %:lla CR ja 10,9 %:lla CRi). 43 potilaalla (67,2 %) ilmoitettiin CR/CRi-vaste ja luuytimen MRD-negatiivisuus (minimaalinen jäännöstauti). DOR-mediaania ei saavutettu ja tapahtumavapauden todennäköisyys 12 kk:n kohdalla oli 70,5 %. Elossaolon todennäköisyys 24 kk:n kohdalla oli 54,7 % ja OS-mediaaniksi arvioitiin 29,9 kk (95 % lv: 15,1; 42,4). OS-tulokset vahvistettiin päivitetystä OS-analyyssissä (OS-mediaani 29,9 kk [95 % lv: 15,2; ei arv.], elossaolon todennäköisyys 24 kk:n kohdalla 57,6 %; OS-seurannan mediaani 25,9 kk). Analyysiin sisältyi potilaita, jotka olivat siirtyneet erilliseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Seitsemälle potilaalle (10,9 %), jotka saavuttivat Kymriah-infuusion jälkeen CR/CRi-vasteen, tehtiin tutkimuksen kuluessa hematopoeettinen kantasolusiirto remission aikana. Näistä 5 potilaalle (7,8 %) kantasolusiirto tehtiin ensimmäisten 6 kk:n kuluessa infuusiosta. Tutkimukseen otettujen potilaiden (n = 75) tehotulosten perusteella ORR oli 60,0 % (50,7 %:lla CR ja 9,3 %:lla CRi; 57,3 %:lla luuytimen MRD-negatiivisuus). Tutkimuspopulaation ilmoitettu kokonaiselossaoloaika vastaa infuusion saaneen populaation kokonaiselossaoloaika.

Erityisryhmät

Eri ikäalaryhmien välillä ei havaittu eroja tehossa ja turvallisuudessa.

Potilaat, joilla oli aktiivinen keskushermoston leukemia

Tutkimukseen B2101J osallistuneista neljästä aktiivista keskushermoston leukemiaa (eli CNS-3) sairastavasta potilaasta kolmelle ilmaantui sytokiinioireyhtymä (aste 2–4) ja ohimeneviä neurologisia poikkeavuuksia (aste 1–3). Nämä korjautuivat 1–3 kuukauden kuluttua infuusiosta. Yksi potilas kuoli taudin etenemisen vuoksi, ja muut kolme potilasta saavuttivat CR- tai CRi-vasteen ja olivat elossa 1,5–2 vuoden kuluttua infuusion jälkeen.

Diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma (DLBCL)

Kymriah-hoidon turvallisuutta ja tehoa aikuispotilaille, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma (DLBCL) ja jotka saivat ≥ 2 linjan solunsalpaajahoitoja, mukaan lukien rituksimabia ja antrasykliiniä, tai joiden tauti uusiutui autologisen hematopoeettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen, arvioitiin avoimessa, yksiryhmäisessä avaintutkimuksessa. Potilaita, joilla oli T-solu/histiosyyttirikas B-solulyymfooma (THRBCL), primaaristi kutaaninen suurisoluinen B-solulyymfooma, primaaristi mediastinaalinen B-solulyymfooma (PMBCL), vanhuusiän Epstein–Barr-viruspositiivinen DLBCL, Richterin transformaatio tai Burkittin lymfooma, ei otettu tutkimukseen C2201.

Avaintutkimus C2201 (JULIET) oli yksiryhmäinen vaiheen II monikeskustutkimus, johon osallistuneilla aikuispotilaille oli uusiutunut tai hoitoresistentti DLBCL. Mukaan otettiin 167 potilasta, joista 115 sai Kymriah-infuusion. Noin 31 % potilaista keskeytti tutkimukseen osallistumisen ennen Kymriah-infuusion antoa. Kymriah-infuusiota ei voitu valmistaa 13 potilaalle (8 %). Muita syitä osallistumisen keskeyttämiseen ennen Kymriah-infuusion antoa olivat kuolema (n = 16; 10 %), lääkärin päätös/primaaritaudin eteneminen (n = 16; 10 %), potilaan päätös (n = 2; 1 %), tutkimussuunnitelmasta poikkeaminen (n = 1; 1 %) ja haittatapahtumat (n = 4; 2 %) potilaan odottaessa Kymriah-valmisteen valmistamista kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksen seurannan keston mediaani oli 7,7 kk (vaihteluväli 0,4–50,0), määriteltynä ajaksi Kymriah-infuusiosta seurannan päättymiseen tai seurannan keskeyttämiseen ennen tiedonkeruun katkaisupäivää. Kymriah-infuusion ja tiedonkeruun katkaisupäivän välisen ajan mediaani oli 40,3 kk (vaihteluväli 24,0–52,6). Tutkimus on edelleen meneillään.

Tutkimukseen otettujen ja infuusion saaneiden potilaiden olennaiset lähtötilanteen tiedot esitetään taulukossa 5. Kaikilta potilailta oli kerätty ja pakastettu leukafereesilähtömateriaalia ennen tutkimukseen ottoa tai sen yhteydessä. Useimmat potilaat (103/115, 90 %) saivat siltahoitoa taudin stabilisoimiseksi. Siltahoidon tyyppi ja kesto päätettiin lääkärin harkinnan mukaan. 107/115 potilasta (93 %) sai lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa ennen Kymriah-infuusion antoa. Kymriah annettiin kerta-annosinfuusiona ($0,6\text{--}6,0 \times 10^8$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua) laskimoon Kymriah-hoitoon kvalifioitussa hoitokeskuksessa joko osastohoidossa tai avohoidossa.

Taulukko 5 Tutkimus C2201: Tutkimukseen otettujen ja infuusion saaneiden potilaspopulaatioiden lähtötilanteen tiedot

	Tutkimukseen otetut N = 167 n (%)	Infuusion saaneet N = 115 n (%)
Ikä (vuotta)		
Keskiarvo (keskihajonta)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediaani (minimi–maksimi)	58 (22–76)	56 (22–76)
Ikäryhmä (vuotta) - n (%)		
< 65 vuotta	120 (71,9)	89 (77,4)
≥ 65 vuotta	47 (28,1)	26 (22,6)
Sukupuoli - n (%)		
Mies	105 (62,9)	71 (61,7)
Nainen	62 (37,1)	44 (38,3)
Aikaisempi hematopoiieettinen kantasolusiirto - n (%)		
Ei	93 (55,7)	59 (51,3)
Kyllä	74 (44,3)	56 (48,7)
Sairausten aste III/IV tutkimukseen otettaessa - n (%)		
Ei	36 (21,6)	27 (23,5)
Kyllä	131 (78,4)	88 (76,5)
Aikaisempien syöpähoitolinjojen lukumäärä - n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥ 4	36 (21,6)	23 (20,0)
Sairausten status - n (%)		
Hoitoresistentti viimeisimmälle hoitolinjalle	98 (58,7)	63 (54,8)
Uusiutunut viimeisimmän hoitolinjan jälkeen	69 (41,3)	52 (45,2)

Kymriah-hoidon tehoa arvioitiin ensisijaisen päätetapahtuman eli parhaan kokonaisvasteprosentin (ORR) perusteella. Lukuihin otettiin mukaan potilaat, jotka saavuttivat riippumattoman arviointitoimikunnan arvion mukaan täydellisen vasteen (CR) tai osittaisen vasteen (PR). Lisäksi arvioitiin toissijaisia päätetapahtumia kuten vasteen kestoa (taulukko 6).

Taulukko 6 Tutkimus C2201: Tehotulokset aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluuinen B-solulymfooma (DLBCL) kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen

	Tutkimukseen otetut N = 167	Infusion saaneet N = 115
Ensisijainen päätetapahtuma¹	N = 147	N = 99
Kokonaisvasteprosentti (ORR) (CR+PR)², n (%)	54 (36,7)	54 (54,5)
95 % lv	(28,9; 45,1)	(44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Vaste 3 kk kohdalla	N = 147	N = 99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Vaste 6 kk kohdalla	N = 147	N = 99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Vasteen kesto (DOR)³	N = 54	N = 54
Mediaani (kk) (95 % lv)	Ei saavutettu (10,0; ei arv. ⁵)	Ei saavutettu (10,0; ei arv. ⁵)
Uusiutumattomuuden todennäköisyys (%) 12 kk kohdalla	63,4	63,4
Uusiutumattomuuden todennäköisyys (%) 18 kk kohdalla	63,4	63,4
Uusiutumattomuuden todennäköisyys (%) 24 kk kohdalla	60,8	60,8
Uusiutumattomuuden todennäköisyys (%) 30 kk kohdalla	60,8	60,8
Muut toissijaiset päätetapahtumat	N = 167	N = 115
Kokonaiselossaoloaika (OS)⁴		
Elossaolon todennäköisyys (%) 12 kk kohdalla	41,0	48,2
Elossaolon todennäköisyys (%) 24 kk kohdalla	33,3	40,4
Elossaolon todennäköisyys (%) 36 kk kohdalla	29,0	36,2
Mediaani (kk) (95 % lv)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	Ensisijainen päätetapahtuma analysoitiin kaikkien niiden potilaiden osalta, joille Kymriah valmistettiin Novartiksen Yhdysvaltain-toimipaikassa.	
²	ORR on niiden potilaiden osuus, joiden saavuttama paras kokonaisvaste (BOR) oli joko CR (täydellinen vaste) tai PR (osittainen vaste) Lugano-vastekriteerien perusteella (Cheson 2014); potilaille, jotka eivät saaneet infuusiota, osoitettiin tulos BOR = Tuntematon (eli ei vastetta).	
³	Vasteen kesto (DOR) määriteltiin ajaksi CR- tai PR-vasteen saavuttamisesta taudin uusiutumiseen tai DLBCL:stä johtuvaan kuolemaan (ensin tapahtuva valittiin).	
⁴	Kokonaiselossaoloaika (OS) määriteltiin ajaksi Kymriah-infuusiopäivästä kuolinpäivään kuolinsyystä riippumatta (N = 115) ja tutkimukseen ottopäivästä kuolinpäivään kuolinsyystä riippumatta niille potilaille, jotka otettiin tutkimukseen (N = 167).	
⁵	Ei arvioitavissa.	

CR-vasteen saavuttaneista 41 potilaasta 16 potilaalla oli aluksi PR-kokonaisvaste, joka kohentui CR-vasteeksi ajan myötä; valtaosalla potilaista (13/16) PR-vaste muuttui CR-vasteeksi 6 kk kuluessa tisagenlekleuseeli-infusiosta. ORR oli samankaltainen kaikissa alaryhmissä.

Folikulaarinen lymfooma (FL)

Kymriah-hoidon turvallisuutta ja tehoa aikuispotilaille, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti follikulaarinen lymfooma (FL), arvioitiin avoimessa, yksiryhmäisessä vaiheen II monikeskustutkimuksessa (E2202, N = 97).

Avaintutkimukseen E2202 (ELARA) osallistui potilaita, joiden tauti oli uusiutunut 6 kuukauden kuluessa toisen tai myöhemmän linjan systeemisen hoidon (mukaan lukien anti-CD20-vasta-aine ja alkyloiva lääkeaine) päättymisestä tai tauti oli hoitoresistentti kyseiselle hoidolle, tauti oli uusiutunut vähintään kahden hoitolinjan jälkeisen anti-CD20-vasta-aineylläpito-hoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai uusiutunut autologisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli aktiivinen tai vakava infektio, transformoitunut lymfooma tai muu aggressiivinen lymfooma, mukaan lukien potilaat, joilla oli asteen 3b FL, jotka olivat saaneet aiemmin allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron tai joiden tautiin liittyi aktiivinen keskushermostoaffisio.

Tutkimukseen otetuista 98 potilaasta, joille tehtiin leukafereesi, 97 potilasta sai Kymriah-infuusion. Yksi potilas saavutti ennen infuusiota täydellisen vasteen, jonka katsottiin johtuvan aiemmasta edeltävästä hoitolinjasta. Tämän seurauksena potilaan osallistuminen tutkimukseen lopetettiin lääkärin päätöksellä ennen infuusion antamista. Kaikilta potilailta kerättiin ja pakastettiin leukafereesivalmisteita ennen tutkimukseenottoa tai sen yhteydessä. Kymriah-valmiste toimitettiin kaikille tutkimukseen otetuille potilaille. Tutkimuksen seurannan keston mediaani oli 18,6 kk (vaihteluväli 1,8–29,9 kk), määriteltynä ajaksi Kymriah-infuusiosta seurannan päättymiseen tai seurannan keskeyttämiseen ennen tiedonkeruun katkaisupäivää. Kymriah-infuusion ja tiedonkeruun katkaisupäivän välisen ajan mediaani oli 20,8 kk (vaihteluväli 14,4–29,9 kk). Tutkimus on edelleen meneillään.

Kymriah-infuusion saaneista 97 potilaasta 94:llä oli lähtötilanteessa riippumattoman arviointitoimikunnan arvion mukaan mitattavissa oleva tauti, ja kyseiset potilaat on otettu mukaan tehon analyysipopulaatioon.

Tutkimukseen otettujen populaation ja tehon analyysipopulaation potilaiden olennaiset lähtötilanteen tiedot esitetään taulukossa 7. Noin puolet potilaista (44/94; 47 %) sai siltahoitoa taudin stabilisoimiseksi leukafereesin ja Kymriah-infuusion annon välisenä aikana. Kaikki potilaat saivat lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa. Kymriah annettiin kaikille infuusion saaneille potilaille kerta-annosinfuusiona laskimoon Kymriah-hoitoon kvalifioituneissa hoitokeskuksissa joko osastohoidossa tai avohoidossa (18 %).

Taulukko 7 Tutkimus E2202: Tutkimukseen otettujen ja tehon analyysipopulaation potilaiden lähtötilanteen tiedot

	Tutkimukseen otetut N = 98 n (%)	Tehon analyysipopulaatio* N = 94 n (%)
Ikä (vuotta)		
Keskiarvo (keskihajonta)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediaani (minimi–maksimi)	57,5 (29–73)	57,0 (29–73)
Ikäryhmä (vuotta) – n (%)		
< 65 vuotta	74 (75,5)	70 (74,5)
≥ 65 vuotta	24 (24,5)	24 (25,5)
Sukupuoli – n (%)		
Mies	65 (66,3)	64 (68,1)
Nainen	33 (33,7)	30 (31,9)
Sairauden aste III/IV tutkimukseen otettaessa – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Suuri FLIPI-pistemäärä¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Bulkkikasvain lähtötilanteessa² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Aikaisempien syöpähoitolinjojen lukumäärä – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥ 5	28 (28,6)	27 (28,7)
Mediaani (minimi–maksimi)	4, (2,0–13,0)	4,0 (2,0–13,0)
Sairauden status – n (%)		
Hoitoresistentti viimeisimmälle hoitolinjalle	76 (77,6)	74 (78,7)
Uusiutunut viimeisimmän hoitolinjan jälkeen	17 (17,3)	17 (18,1)
Kaksinkertaisesti hoitoresistentti³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Taudin eteneminen 24 kuukauden kuluessa (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Aiempi hematopieettinen kantasolusiirto – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Aiempi PI3K:n estäjähoito – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Infuusion saaneet potilaat, joilla oli lähtötilanteessa riippumattoman arviointitoimikunnan arvion mukaan mitattavissa oleva tauti ja jotka on otettu mukaan tehon analyysipopulaatioon.		
¹ FLIPI sisältää 5 luokiteltua ennustetekijää; FLIPI = summa (jossa ennustetekijä = Kyllä); pieni: 0–1 kriteeriä täyttyy; keskisuuri: 2 kriteeriä täyttyy; suuri: vähintään 3 kriteeriä täyttyy.		
² Bulkkikasvaimen määritelmä: riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana kuvantamistutkimuksessa todettu nodaalinen tai ekstranodaalinen, läpimitaltaan > 7 cm:n kasvainmassa tai vähintään 3 nodaalialueen affisio, joista kukin > 3 cm.		
³ Kaksinkertaisesti hoitoresistenteiksi määriteltiin potilaat, jotka eivät saavuttaneet vastetta tai joiden tauti uusiutui 6 kuukauden kuluessa anti-CD20-vasta-aineella ja alkyloivalla lääkeaineella toteutetusta hoidosta (mikä tahansa hoito-ohjelma)		
⁴ POD24: tutkittavat, joilla oli primaari hoitoresistentti tauti tai joiden tauti eteni 24 kuukauden kuluessa monoklonaalista anti-CD20-vasta-ainetta sisältävän ensilinjan hoidon aloittamisesta.		

Teho arvioitiin ensisijaisen päätetapahtuman eli täydellisen vasteen saavuttaneiden osuuden (CRR) perusteella. Tarkasteluajankohta kesti infuusiosta taudin etenemiseen tai uuden hoidon aloittamiseen. CRR:n määritti riippumaton arviointitoimikunta Lugano-luokittelukriteerien perusteella (Cheson 2014). Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaisvasteprosentti (ORR), vasteen kesto (DOR), etenemisvapaa elossaolo (PFS) ja kokonaiselossaolo (OS). Tutkimukseen ottamisesta infuusioon kuluneen ajan mediaani oli 46 vrk (vaihteluväli: 23–127 vrk). Ensimmäisen tautiarvioinnin suunniteltu ajankohta oli kuukauden kolme kohdalla infuusion jälkeen.

Taulukko 8 Tutkimus E2202: Tehotulokset aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti follikulaarinen lymfooma (FL) kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen

	Tutkimukseen otetut N = 98	Tehon analyysipopulaatio* N = 94
Täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus (CRR)¹, riippumattoman arviointitoimikunnan arvio n (%) 95 % lv	67 (68,4) (58,2; 77,4)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
Kokonaisvasteprosentti (ORR)², riippumattoman arviointitoimikunnan arvio n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Vasteen kesto (DOR)³, riippumattoman arviointitoimikunnan arvio	N = 84	N = 81
Mediaani (kk) (95 % lv)	Ei arv. (20,9; ei arv.)	Ei arv. (15,6; ei arv.)
Tapahtumavapauden todennäköisyys (%) 9 kk:n kohdalla (95 % lv)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
lv = luottamusväli, Ei arv. = ei arvioitavissa		
* Infuusion saaneet potilaat, joilla oli lähtötilanteessa riippumattoman arviointitoimikunnan arvion mukaan mitattavissa oleva tauti ja jotka on otettu mukaan tehon analyysipopulaatioon.		
¹ Ensisijainen päätetapahtuma oli CRR, jonka määritti riippumaton arviointitoimikunta Lugano-vastekriteerien perusteella (Cheson 2014). CRR oli niiden potilaiden osuus, joiden saavuttama paras kokonaisvaste (BOR) oli täydellinen vaste (CR). Potilaan, joka ei saanut infuusiota, ei katsottu saavuttaneen vastetta.		
² ORR oli niiden potilaiden osuus, joiden saavuttama BOR oli joko CR tai PR (osittainen vaste). Potilaan, joka ei saanut infuusiota, ei katsottu saavuttaneen vastetta.		
³ DOR määriteltiin ajaksi CR- tai PR-vasteen saavuttamisesta taudin uusiutumiseen tai FL:sta johtuvaan kuolemaan (ensin tapahtuva valittiin).		

Kaikki vasteen saaneet saavuttivat ensimmäisen vasteen (CR tai PR) ensimmäisenä infuusion jälkeisenä taudin arviointiajankohtana, 3 kuukauden kohdalla. CR-vasteen lopulta saavuttaneista 65 potilaasta 15 potilaalla (16 %) oli aluksi PR-vaste. Valtaosalla potilaista PR-vaste muuttui CR-vasteeksi 6 kk:n kuluessa infuusiosta. Yhdellekään Kymriah-infuusion saaneelle potilaalle ei tehty transplantaatiota vasteen (CR tai PR) aikana.

Todennäköisyys potilaan vasteen säilymiselle (DOR) \geq 9 kuukauden ajan oli 76 % (95 % lv: 64,9; 84,3), kun taas todennäköisyys potilaan CR-vasteen säilymiselle \geq 9 kuukauden ajan oli 87 % (95 % lv: 75,6; 93,3).

Alaryhmäanalyysit osoittivat, että CRR oli yleisesti ottaen yhdenmukainen kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien seuraavat suuren riskin ennusteen alaryhmät: suuri FLIPI-pistemäärä (CRR 63 %), aiempi hematopoieettinen kantasolusiirto (CRR 66 %), POD24 (CRR 59 %) ja kaksinkertaisesti hoitoresistentti (CRR 66 %).

Erityisryhmät

Ei ole riittävästi tietoja määrittämään, onko tehossa ja turvallisuudessa eroja ei ikäalaryhmien välillä, vaikkakin kliininen hyöty ja turvallisuuskokemukset iäkkäillä yli 65-vuotiailla DLBCL- ja FL-potilailla (23 % DLBCL-tutkimuspopulaatiosta ja 24,7 % FL-tutkimuspopulaatiosta) olivat vertailukelpoisia kokonaispopulaation kanssa.

Pediatriiset potilaat

B2401-tutkimus

Havainnoivassa B2401-tutkimuksessa kerättiin tisagenlekleuseeli-infuusion saaneita potilaita koskevia pitkäaikaisturvallisuus ja -tehokkuustietoja Center for International Blood and Marrow Transplant Research'in (CIBMTR) ja European Society for Blood and Marrow Transplantation'in (EBMT) rekistereistä. Tiedonkeruun katkaisuhetkellä tutkimuksessa oli mukana 617 (570 CIBMTR-rekisteristä ja 47 EBMT-rekisteristä) uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solu-ALL:aa sairastavaa pediatria tai nuorta aikuispotilasta. Kymriah-valmisteen valmistaminen onnistui alle 3-vuotiaille pienipainoisille potilaille. Potilaista 43 (CIBMTR: 40, EBMT: 3) oli alle 3-vuotiaita infuusion antohetkellä. Mediaaniaika Kymriah-infuusion antamisen ja uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solu-ALL:aa sairastavia pediatria tai nuoria aikuispotilaita koskevan tietojenkeruun katkaisuhetken välillä oli CIBMTR-rekisterissä 11,8 kk ja EBMT-rekisterissä 9,0 kk.

Tehotarkastelussa oli mukana 33 alle 3-vuotiaasta potilasta, joista 26 potilasta (78,8 %) (95 % lv: 61,1; 91,0) saavutti parhaana kokonaisvasteena (BOR) CR-vasteen (sisältäen CRi-vasteen). Seurantatiedoissa jäännöstauti oli minimaalinen (MRD) kaikilla niillä CR-vasteen (sisältäen CRi-vasteen) saavuttaneella 15 potilaalla, joiden jäännöstautitiedot oli raportoitu. Arvioitu osuus potilaista, joilla remissio jatkui (DOR rate) 12 kk:n kohdalla, oli 62,7 % (95 % lv: 35,0; 81,3).

Kaiken kaikkiaan alle 3-vuotiaita uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solu-ALL:aa sairastavia potilaita koskevat turvallisuushavainnot olivat tisagenlekleuseelin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

C2202-tutkimus

Vaiheen II tutkimuksessa (C2202, BIANCA) annettiin tisagenlekleuseeli-infuusio 33:lle uusiutunutta tai hoitoresistenttiä kypsien B-solujen non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalle lapselle ja nuorelle aikuiselle. Tisagenlekleuseeli-infuusion saaneista 33 potilaasta 28:lla (24 potilaista olivat iältään 3-17-vuotiaita ja 4 potilaista 20–22-vuotiaita) oli mitattavissa oleva tauti ennen infuusiota ja he ovat mukana tehon analyysipopulaatiossa.

Tehon analyysipopulaatio sisälsi Burkittin lymfoomaa (n = 15), diffusia suurisoluista B-solulymfoomaa (n = 8), primääriä välikarsinan B-solulymfoomaa (n = 3), harmaan alueen lymfoomaa (n = 1) ja korkean asteen lymfoomaa, jossa on BCL2- ja MYC-uudelleenjärjestymät (n = 1) sairastavia potilaita. Potilaiden mediaani-ikä oli 14 vuotta (vaihteluväli 3–22 vuotta). Potilaista 9 (32,1 %) oli naispuolisia ja 19 (67,9 %) miespuolisia. Edeltävien hoitolinjojen lukumäärien mediaani oli 1 (vaihteluväli 1–3) ja 17,9 %:lle potilaista oli aiemmin tehty yksi hematopoieettinen kantasolusiirto. Kaikille paitsi yhdelle potilaalle (96,4 %) annettiin siltahoitona kemoterapiaa heidän odottaessaan tisagenlekleuseelihoitoa. Potilaat saivat pediatriseen ALL-käyttöaiheeseen hyväksytyyn annoksen tisagenlekleuseeliä.

Tehoanalyysin tuloksissa ORR oli 32,1 % (95 % lv: 15,9; 52,4) ja CR 7,1 %. Alaryhmäanalyysin tulosten perusteella Burkittin lymfoomaa sairastavien potilaiden joukossa ORR oli alhaisempi (20 %, 95 % lv: 4,3; 48,1) kuin diffusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien (37,5 %, 95 % lv: 8,5; 75,5) tai muun tutkimuksessa mukana olevan diagnoosin omaavien potilaiden joukossa (60,0 %, 95 % lv: 14,7; 94,7).

Kaiken kaikkiaan turvallisuushavainnot tutkimuksessa C2202 tisagenlekleuseeli-infuusion saaneiden CD19-positiivista uusiutunutta tai hoitoresistenttiä kypsien B-solujen non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien pediatristen ja nuorten aikuispotilaiden joukossa olivat tisagenlekleuseelin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Kymriah-valmisteen käytöstä B-solujen lymfoblastisen lymfooman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun uusiutunutta tai hoitoresistenttiä B-solu-ALL-leukemiaa sairastaneille lapsipotilaille ja nuorille aikuispotilaille, uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL-lymfoomaa sairastaneille potilaille ja uusiutunutta tai hoitoresistenttiä FL-lymfoomaa sairastaneille potilaille annettiin tisagenlekleuseeli-infuusio, todettiin tyypillisesti nopea alkuvaiheen ekspansio ja sen jälkeen hitaampi kaksivaiheinen väheneminen. *In vivo* -altistusmittauksissa (AUC_{0-28d} ja C_{max}) esiintyi suurta tutkittavien välistä vaihtelua kaikissa käyttöaiheissa.

Solukinetiikka pediatrisilla ja nuorilla aikuisilla B-solu-ALL-potilailla

Tisagenlekleuseelin solukinetiikan parametrien yhteenveto B-solu-ALL-leukemiaa sairastaneilla lapsipotilailla ja nuorilla aikuispotilailla esitetään taulukossa 9. qPCR-tekniikalla mitattu suurin ekspansio (C_{max}) oli CR/CRi-potilailla (n = 103) noin 1,6-kertainen verrattuna potilaisiin, jotka eivät saavuttaneet vastetta (NR) (n = 10). NR-potilailla havaittiin hitaampi ja vähäisempi ekspansio kuin CR/CRi-potilailla.

Taulukko 9 Tisagenlekleuseelin solukinetiikan parametrit pediatrisilla ja nuorilla aikuisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti B-solu-ALL (tutkimukset B2202 ja B2205J)

Parametri	Yhteenvetotiedot	Vasteen saavuttaneet (CR/CRi) N = 105	Ei vastetta (NR) N = 12
C_{max} (kopiota/mikrog)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (vrk)	Mediaani [min; max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopiota/mikrog*vrk)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (vrk)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Mediaani [min; max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Solukinetiikka aikuisilla DLBCL-potilailla

Tisagenlekleuseelin solukinetiikan parametrien yhteenveto DLBCL-potilailla esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10 Tisagenlekleuseelin solukinetiikan parametrit potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti DLBCL

Parametri	Yhteenvetotiedot	Vasteen saavuttaneet (CR ja PR) N = 43	Ei vastetta (SD/PD/vastestatus tuntematon) N = 72
C _{max} (kopiota/mikrog)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T _{max} (vrk)	Mediaani [min; max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC _{0-28d} (kopiota/mikrog*vrk)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
T _½ (vrk)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T _{last}	Mediaani [min; max], n	551 [17,1; 1 030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Solukinetiikka FL-potilailla

Tisagenlekleuseelin solukinetiikan parametrien yhteenveto FL-potilailla parhaan kokonaisvasteen (BOR) mukaisesti eriteltynä esitetään taulukossa 11.

Vasteen saavuttaneiden geometrinen AUC_{0-28d}-keskiarvo oli 2,9-kertainen vastetta saavuttamattomiin verrattuna, ja geometrinen C_{max}-keskiarvo oli vasteen saavuttaneilla 2,1-kertainen vastetta saavuttamattomiin verrattuna.

Taulukko 11 Tisagenlekleuseelin solukinetiikan parametrit potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti FL

Parametri	Yhteenvetotiedot	Vasteen saavuttaneet (CR ja PR) N = 81	Ei vastetta (SD/PD) N = 12
C _{max} (kopiota/mikrog)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T _{max} (vrk)	Mediaani [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC _{0-28d} (kopiota/mikrog*vrk)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T _½ (vrk)	Geometrinen keskiarvo (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T _{last} (vrk)	Mediaani [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biojakauma

Pediatriisilla ja nuorilla aikuisilla B-solu-ALL-potilailla tisagenlekleuseelia on todettu esiintyvän veressä ja luuytimessä yli 2 vuoden ajan. Tisagenlekleuseelin vereen ja luuytimeen jakautumista arvioitaessa todettiin, että tisagenlekleuseelin määrä luuytimessä oli päivän 28 kohdalla 47,2 % sen määrästä veressä, 3 kk kohdalla 68,3 % ja 6 kk kohdalla 69 % (tutkimukset B2202 ja B2205J). Tisagenlekleuseeli kulkeutuu myös aivo-selkäydinnesteeseen ja säilyy siellä pediatriisilla ja nuorilla aikuisilla B-solu-ALL-potilailla (tutkimus B2101J) 1 vuoteen asti.

Aikuisilla DLBCL-potilailla (tutkimus C2201) tisagenlekleuseelia on todettu ääreisveressä 3 vuoteen asti ja luuytimessä 9 kuukauteen asti täydellisen vasteen saavuttaneilla potilailla. Valmisteen vereen ja luuytimeen jakautumista arvioitaessa todettiin, että tisagenlekleuseelin määrä luuytimessä oli päivän 28 kohdalla lähes 70 % sen määrästä veressä ja 3 kk kohdalla 50 % sekä vasteen saavuttaneilla että vastetta saavuttamattomilla potilailla.

Aikuisilla FL-potilailla (tutkimus E2202) tisagenlekleuseelia on todettu ääreisveressä 18 kuukauteen asti ja luuytimessä 3 kuukauteen asti täydellisen vasteen saavuttaneilla potilailla. Tisagenlekleuseelin vereen ja luuytimeen jakautumista arvioitaessa todettiin, että tisagenlekleuseelin määrä luuytimessä oli lähes 54 % sen määrästä veressä 3 kk:n kohdalla sekä vasteen saavuttaneilla että vastetta saavuttamattomilla potilailla.

Eliminaatio

Kymriah-valmisteen eliminaatioprofiilissa valmisteen määrä ääreisveressä ja luuytimessä pienenee kaksivaiheisesti.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ja AUC_{0-28d}- tai C_{max}-arvojen välillä ei ole selvää yhteyttä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Solukinetiikan parametrien hajontakuvioiden ei todettu oleellista yhteyttä solukinetiikan parametrien (AUC_{0-28d} ja C_{max}) ja iän (22–76 vuotta DLBCL-potilailla ja 29–73 vuotta FL-potilailla) välillä.

Sukupuoli

Sukupuolen ei ole havaittu vaikuttavan merkittävästi tisagenlekleuseelin ekspansioon B-solu-ALL-, DLBCL- eikä FL-potilailla. Kymriah-hoitoa saaneista potilaista tutkimuksessa B2202 43 % oli naisia ja 57 % miehiä, tutkimuksessa C2201 38 % oli naisia ja 62 % miehiä ja tutkimuksessa E2202 34 % oli naisia ja 66 % miehiä. Tutkimuksessa E2202 altistusparametrien geometriset keskiarvot olivat naisilla suuremmat kuin miehillä (naisilla C_{max} 111-prosenttinen ja AUC_{0-28d} 106-prosenttinen miesten arvoihin verrattuna). Ekspansioon tulkinta suhteessa sukupuoleen on tosin vaikeaa päällekkäisten vaihteluvälien ja suuren tutkittavien välisen vaihtelun takia.

Rotu / etninen tausta

Rodun / etnisen taustan vaikutuksesta Kymriah-valmisteen ekspansioon pediatriassa ja nuorilla aikuisilla ALL-potilailla, DLBCL- ja FL-potilailla on niukasti näyttöä. B2202-tutkimuksessa 73,4 % tutkittavista oli valkoihoisia, 12,7 % aasialaisia ja 13,9 % muuta etnistä alkuperää. C2201-tutkimuksessa 85 % tutkittavista oli valkoihoisia, 9 % aasialaisia, 4 % mustia tai afroamerikkalaisia ja kolmen potilaan (3 %) rotu oli tuntematon. E2202-tutkimuksessa 75 % tutkittavista oli valkoihoisia, 13 % aasialaisia, 1 % mustia tai afroamerikkalaisia ja 10 %:n rotu oli tuntematon.

Paino

ALL-, DLBCL- ja FL-potilailla ei todettu selvää yhteyttä solukinetiikan parametrien ja painon välillä, kun asiaa arvioitiin qPCR-tekniikalla mitattujen solukinetiikan parametrien ja painon hajontakuvioiden perusteella (painoalue ALL:ssa 14,4–137 kg, DLBCL:ssa 38,4–186,7 kg ja FL:ssa 44,3–127,7 kg).

Kantasolusiirtoanamneesi

Kantasolusiirtoanamneesi ei vaikuttanut Kymriah-valmisteen ekspansioon/persistenssiin pediatriassa ja nuorilla aikuisilla B-solu-ALL-potilailla, aikuisilla DLBCL-potilailla tai aikuisilla FL-potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kymriah-valmisteen ei-kliinisissä turvallisuusarvioinneissa selvitettiin transdusoitujen T-solujen mahdolliseen hallitsemattomaan kasvuun liittyviä turvallisuusriskejä *in vitro* ja *in vivo* sekä annokseen liittyvää toksisuutta, jakautumista elimistössä ja persistenssiä. Näissä tutkimuksissa valmisteseen ei todettu liittyvän kyseisiä riskejä.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Genotoksisuuskokeet ja karsinogeenisuustutkimukset jyrsijöillä eivät sovellu geenimuokattuihin soluhoitovalmisteisiin liittyvän insertionaalisen mutageneesin riskin arviointiin. Sopivia vaihtoehtoisia eläinmalleja ei ole saatavilla.

In vitro -ekspansiotutkimuksissa terveiden vapaaehtoisten ja potilaiden soluista muokatuilla CAR-positiivisilla T-soluilla (Kymriah) ei todettu näyttöä T-solujen transformaatiosta ja/tai immortalisaatiosta. *In vivo* -tutkimuksissa immuunipuutteisilla hiirillä ei todettu merkkejä poikkeavasta solukasvusta eikä merkkejä kloonisolujen ekspansioista 7 kuukauteen mennessä, mikä on immuunipuutteisissa hiirimalleissa pisin mielekäs tarkastelu-aika. Lentivirusvektorin insertiokohdasta tehtiin genomianalyysi 14 eri luovuttajalta (12 potilaalta ja 2 terveeltä vapaaehtoiselta) saatuja Kymriah-valmisteita käyttäen. Tutkimuksessa ei todettu suosivaa integroitumista lähelle huolta aiheuttavia genejä eikä kasvua, joka suosisi soluja, joissa on huolta aiheuttavia integraatiokohtia.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymisturvallisuutta arvioivia ei-kliinisiä tutkimuksia ei tehty, sillä sopivaa eläinmallia ei ole saatavilla.

Tutkimukset nuorilla eläimillä

Nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosi
Natriumkloridi
Ihmisen albumiiniliuos
Dekstraani 40 injektioita varten
Dimetyylisulfoksidi
Natriumglukonaatti
Natriumasetaatti
Kaliumkloridi
Magnesiumkloridi
Natrium-N-asetyylitryptofanaatti
Natriumkaprylaatti
Alumiini
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

9 kuukautta.

Lääkevalmiste on käytettävä heti sulattamisen jälkeen. Sulattamisen jälkeen valmistetta on säilytettävä huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) ja se on annettava infuusiona 30 minuutin kuluessa, jotta valmiste elinkyky säilyy mahdollisimman hyvänä. Mahdolliset infuusiotaumat lasketaan mukaan tähän aikaan.

6.4 Säilytys

Kymriah-valmistetta on säilytettävä ja kuljetettava ≤ -120 °C:n lämpötilassa, esimerkiksi kryogeenisessä säilytysastiassa nestetyypen höyryfaasissa, ja valmiste on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle on käytettävissä elinkykyisiä soluja. Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Etyleenivinyylisetaatista (EVA) valmistettu infuusiopussi, jossa on polyvinyylidikloridista (PVC) valmistettu letkusto ja Luer-piikkiliitin, joka suljetaan Luer-Lock-korkilla. Infuusiopussi sisältää joko 10–30 ml (50 ml pussit) tai 30–50 ml (250 ml pussit) soludispersiota.

Kukin infuusiopussi on asetettu suojakerroksen sisään.

Yhteen yksilölliseen hoitoannokseen kuuluu 1 tai useampi infuusiopussi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Kymriah on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Kymriah-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioitautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Kymriah-infuusiopussissa ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Myös annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava lääkevalmisteen mukana toimitetussa eräkohtaisessa dokumentaatiossa olevista potilaskohtaisista tiedoista.

Kymriah-valmisteen sulatusajankohta ja infuusion antoajankohta on koordinoitava. Infuusion aloitusajankohta on vahvistettava etukäteen ja sovitettava sulatukseen niin, että Kymriah on valmis infusoitavaksi, kun vastaanottaja on valmis. Kun Kymriah on sulatettu ja huoneenlämpöistä (20 °C–25 °C), se annetaan infuusiona 30 minuutin kuluessa, jotta valmiste elinkyky säilyy mahdollisimman hyvänä. Mahdolliset infuusiotaumat lasketaan mukaan tähän aikaan.

Infuusiopussi(e)n tarkastus ja sulatus

Älä sulata valmistetta ennen kuin sen käyttöön ollaan valmiina.

Infuusiopussi pannaan toisen, steriilin pussin sisään sulatuksen ajaksi porttien suojaamiseksi kontaminaatiolta ja leviämisen estämiseksi, jos infuusiopussi vuotaisi, mikä on epätodennäköistä. Kymriah sulatetaan 37 °C:n lämpötilassa joko vesihautteessa tai kuivasulattaen, kunnes infuusiopussissa ei näy jäätä. Pussi poistetaan heti sulatuslaitteesta, ja sitä säilytetään huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) infuusion antoon saakka. Jos hoitoannosta varten on vastaanotettu useampia kuin yksi infuusiopussi (varmista eränvapautustodistuksesta [batch certificate] annokseen kuuluvien pussien lukumäärä), seuraava pussi sulatetaan vasta kun edellisen pussin sisältö on infusoitu.

Kymriah-valmistetta ei saa manipuloida. Kymriah-valmistetta ei siis saa esimerkiksi pestä (sentrifugoida ja suspensoida uuteen elatusaineeseen) ennen infuusion antoa.

Infuusiopussi(t) tutkitaan murtumien ja halkeamien varalta ennen sulatusta. Jos infuusiopussi näyttää vahingoittuneen tai vuotavan, sitä ei saa infusoida ja se on hävitettävä paikallisten biologisen jätteen käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.

Antaminen

Kymriah-laskimoinfuusion antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta immunosuppressiopotilaiden hoidosta ja joka on valmistautunut anafylaksin hoitoon. Ennen infusointia varmistetaan, että on käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensihoitovälineistö sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta. Sairaaloilla on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannoksia kahdeksan tunnin kuluessa. Jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, varmistetaan, että toimipaikassa on saatavilla sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.

Potilaan henkilöllisyyden on vastattava infuusiopussiin merkittyjä potilaan tunnistetietoja. Kymriah on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille.

Kymriah annetaan laskimoinfuusiona lateksittomalla laskimoinfuusioletkustolla ilman valkosoluja poistavaa suodatinta, painovoimaisesti noin nopeudella 10–20 ml/min. Infuusiopussi(e)n sisältö on infusoitava kokonaan. Steriiliä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuosta käytetään letkuston esitäyttämiseen ennen infuusion antoa ja huuhtelemiseen infuusion jälkeen. Kun koko Kymriah-tilavuus on infusoitu, infuusiopussi huuhdellaan 10–30 ml:lla natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuosta (back-priming). Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiona mahdollisimman paljon soluja.

Jos Kymriah-annoksen tilavuus on ≤ 20 ml, voidaan laskimoon annettavaa bolusannosta käyttää vaihtoehtoisena antomenetelmänä.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Kymriah-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Kymriah-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1297/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Keskeiset toimet

Tosilitsumabin saatavuus ja keskuksen kvalifointi

Myyntiluvan haltija varmistaa, että sairaalat ja niihin kuuluvat keskuksat, jotka toimittavat KYMRIA- valmistetta, on erityisesti kvalifioitu sovitun kontrolloidun jakeluohjelman mukaisesti, varmistamalla seuraavat:

- Ennen KYMRIA- infuusiota toimipaikassa on välittömästi saatavilla yksi annos tosilitsumabia kutakin potilasta kohden. Lisäannos tosilitsumabia on oltava toimipaikassa saatavilla 8 tunnin sisällä kustakin edellisestä annoksesta. Jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, myyntiluvan haltija varmistaa, että toimipaikassa on saatavilla sytokiinioireyhtymän (CRS) hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.
- Potilaiden hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

Koulutusohjelma

Ennen KYMRIA- valmisteen kauppaantuontia kussakin jäsenvaltiossa on myyntiluvan haltijan sovittava kansallisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta.

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusohjelma

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa KYMRIA- on kaupan, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden voidaan odottaa määrävän, toimittavan ja antavan KYMRIA- hoitoa, on tarjottava ohjeet:

- auttamaan CRS:n ja vakavien neurologisten haittavaikutusten tunnistamisessa
- auttamaan CRS:n ja vakavien neurologisten haittavaikutusten hoidossa
- varmistamaan CRS:n ja vakavien neurologisten haittavaikutusten asiaankuuluva seuranta
- auttamaan kaiken tarvittavan tiedon tarjoamisessa potilaille
- varmistamaan, että haittavaikutuksista ilmoitetaan asiaankuuluvasti ja tarkoituksenmukaisesti
- varmistamaan, että yksityiskohtaiset ohjeet sulatusmenetelystä on toimitettu
- varmistamaan ennen potilaiden hoitoa, että kullekin potilaalle on keskuksessa saatavilla tosilitsumabia; jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, varmistamaan, että toimipaikassa on saatavilla CRS:n hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.

Potilaiden koulutusohjelma

Potilaille tiedottamiseksi ja selventämiseksi:

- KYMRIAHOITON liittyvistä CRS:n ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskeistä
- tarpeesta ilmoittaa oireista välittömästi hoitavalle lääkärille
- tarpeesta pysytellä KYMRIAHOITON valmisteen antopaikan läheisyydessä ainakin 4 viikkoa KYMRIAHOITON infuusion jälkeen
- tarpeesta pitää potilaskorttia mukana koko ajan.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Kymriah-valmisteen turvallisuuden tarkemmin määrittelemiseksi – mukaan lukien pitkäaikaisturvallisuus – hakijan on tehtävä ALL- ja DLBCL-potilaiden tautirekisterin tietoihin perustuva tutkimus ja toimitettava sen tulokset.	Päivitysraportit: Vuosittaiset turvallisuusraportit ja 5-vuosittaiset väliraportit Lopullinen raportti tutkimustuloksista: joulukuu 2038
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Kymriah-valmisteen pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden tarkemmin määrittelemiseksi uusiutunutta/hoitoresistenttiä DLBCL:aa sairastavien potilaiden hoidossa hakijan on toimitettava lopullinen tutkimusraportti, joka sisältää 5 vuoden seuranta-ajan tiedot tutkimuksesta C2201.	Lopullinen tutkimusraportti: elokuu 2023
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Kymriah-valmisteen pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden tarkemmin määrittelemiseksi uusiutunutta/hoitoresistenttiä DLBCL:aa sairastavien potilaiden hoidossa hakijan on toimitettava lopulliset kokonaiselossaolotulokset tutkimuksesta CCTL019H2301 – avoin, vaiheen III tutkimus, jossa verrataan Kymriah-hoitoa normaalin hoitokäytännön mukaiseen hoitoon uusiutunutta tai hoitoresistenttiä aggressiivista B-solujen non-Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla aikuispotilailla.	maaliskuu 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INFUUSIOPUSSIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio
tisagenlekleuseeli (CAR+ elinkykyisiä T-soluja)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologisia ihmisen T-soluja, joita on *ex vivo* geenimuokattu CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla lentivirusvektorilla.
Sisältää $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ elinkykyistä T-solua.

Sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: glukoosi, natriumkloridi, ihmisen albumiiniliuos, dekstraani 40 injektioita varten, dimetyylisulfoksidi, natriumglukonaatti, natriumasettaatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, natrium-N-asetyylitryptofanaatti, natriumkaprylaatti, alumiini, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio
10 ml – 50 ml per pussi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta ≤ -120 °C; ei saa sulattaa ennen käyttöajankohtaa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Nimi:
Syntymäaika:
Afereesi-ID/DIN:
Erä:
Pussi

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle tai potilasta hoitavalle henkilölle

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio tisagenlekleuseeli (CAR+ elinkykyisiä T-soluja)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat (tai lapsesi saa) tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä potilaskortti aina, kun tapaavat lääkärin tai sairaanhoitajan tai menet sairaalaan.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tässä selosteessa mainitut tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi. Selosteessa käytetään kuitenkin vain sanaa ”sinä”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kymriah on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Kymriah-valmistetta
3. Miten Kymriah annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kymriah-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kymriah on ja mihin sitä käytetään

Mitä Kymriah on

Kymriah, eli tisagenlekleuseeli, on valmistettu tietyistä omista valkosoluistasi, joita kutsutaan T-soluiksi. T-soluilla on tärkeä merkitys immuunijärjestelmän (kehon puolustusmekanismien) normaalin toiminnan kannalta.

Miten Kymriah vaikuttaa?

Kymriah valmistetaan keräämällä veresi T-soluja ja viemällä T-soluihin uusi geeni, jotta ne pystyvät valitsemaan kohteeksi elimistösi syöpäsolut. Kun Kymriah annetaan infuusiona verenkiertoosi, muokatut T-solut löytävät ja tuhoavat syöpäsolut.

Mihin Kymriah-valmistetta käytetään

Kymriah-valmistetta käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

- **B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia (B-solu-ALL)** – veren tiettyjen muun tyyppisten valkosolujen syöpätyyppi. Läkettä voidaan käyttää tämän syövän hoitoon lapsilla ja korkeintaan 25-vuotiailla nuorilla aikuisilla, joiden syöpä ei ole reagoinut aiempaan hoitoon, on uusiutunut kahdesti tai useammin tai on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.
- **Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL)** – tiettyjen, lähinnä imusolmukkeissa sijaitsevien, valkosolujen syöpätyyppi. Läkettä voidaan käyttää tämän syövän hoitoon aikuisilla (18 vuotta täyttäneillä), joiden syöpä on uusiutunut kahden tai useamman aiemman hoidon jälkeen tai ei ole reagoinut kahteen tai useampaan aiempaan hoitoon.
- **Folikulaarinen lymfooma (FL)** – tiettyjen, lähinnä imusolmukkeissa sijaitsevien valkosolujen (lymfosyyttien) syöpätyyppi. Läkettä voidaan käyttää tämän syövän hoitoon aikuisilla (18 vuotta täyttäneillä), joiden syöpä on uusiutunut kahden tai useamman aiemman hoidon jälkeen tai ei ole reagoinut kahteen tai useampaan aiempaan hoitoon.

Jos sinulla on kysyttävää Kymriah-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Kymriah-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Kymriah-valmistetta:

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.
- jos sinulle ei voida antaa niin kutsuttua lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa, joka vähentää valkosolujen määrää veressäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Kymriah on valmistettu oman veresi valkosoluista, ja sitä saa antaa vain sinulle.

Sinua pyydetään kirjautumaan rekisteriin ainakin 15 vuodeksi, jotta voidaan selvittää paremmin Kymriah-valmisteen vaikutuksia pitkällä aikavälillä.

Kerro lääkärillesi ennen Kymriah-valmisteen antoa, jos:

- Sinulle on tehty kantasolusiirto edeltävien 4 kuukauden aikana. Lääkäri tarkistaa, onko sinulla käänteishyljinnän oireita tai löydöksiä. Käänteishyljinnässä siirteen solut hyökkäävät elimistöäsi vastaan ja se aiheuttaa oireita kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja veriulosteita.
- Sinulla on mitä tahansa keuhkoihin, sydämeen tai verenpaineeseen (matala tai kohonnut) liittyviä ongelmia.
- Huomaat, että syöpäsi oireet pahenevat. Jos sinulla on leukemia, voi näihin kuulua kuume, heikotus, ienten verenvuoto tai mustelmat. Jos sinulla on lymfooma, voi näihin kuulua selittämätön kuume, heikotus, yöhikoilu tai äkillinen laihtuminen.
- Sinulla on infektio. Infektio hoidetaan ennen Kymriah-infuusion antoa.
- Olet saanut B-hepatiitti-, C-hepatiitti- tai ihmisen immuunikatovirus (HIV) -tartunnan.
- Olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohdat ”Raskaus ja imetys” ja ”Ehkäisy naisille ja miehille” jäljempänä).
- Jos olet saanut rokotteen edeltävien 6 viikon aikana tai jos suunnittelet rokotteen ottamista seuraavien muutaman kuukauden aikana.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Kymriah-valmistetta.

Tutkimukset ja tarkastukset

Ennen Kymriah-valmisteen antoa lääkäri tekee seuraavat toimet:

- Keuhkosi ja sydämesi tutkitaan ja verenpaine mitataan.
- Sinut tutkitaan infektioiden varalta; mahdolliset infektiot hoidetaan ennen Kymriah-valmisteen antamista.
- Tutkitaan, onko lymfoomasi tai leukemiasihä pahenemassa.
- Sinut tutkitaan mahdollisen siirteen jälkeisen käänteishyljinnän varalta.
- Veren virtsahappopitoisuus mitataan ja syöpäsolujen määrä veressäsi selvitetään. Näin saadaan tietää, onko tuumorilyysioireyhtymän kehittyminen todennäköistä kohdallasi. Sinulle saatetaan antaa lääkkeitä tämän tilan ehkäisemiseksi.
- Sinut tutkitaan B-hepatiitin, C-hepatiitin ja HIV-infektion varalta.

Kymriah-valmisteen annon jälkeen

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on ollut jotakin seuraavista:

- Kuumetta, joka voi olla tulehduksen oire. Lääkäri seuraa veriarvojasi säännöllisesti, sillä verisolumäärät ja veren muiden ainesosien määrät voivat vähentyä.
- Mittaa ruumiinlämpötilasi kahdesti vuorokaudessa 3–4 viikon ajan Kymriah-infusion annon jälkeen. Jos lämpösi on korkea, hakeudu välittömästi lääkärin vastaanotolle.
- Äärimmäistä väsymystä, heikkoutta ja hengästymistä, jotka voivat olla oireita veren punasolujen vähydestä.
- Tavallista herkemmin ilmaantuvaa verenvuotoa tai mustelmien muodostumista, jotka voivat olla oireita verihituleiksi kutsuttujen solujen vähäisestä määrästä veressä.

Hoito voi vaikuttaa tiettyjen HIV-testityyppien tuloksiin – kysy asiasta lääkäriltä.

Lääkäri seuraa veriarvojasi säännöllisesti Kymriah-valmisteen annon jälkeen, sillä verisolumäärät ja veren muiden rakenneosien määrät voivat vähentyä.

Et saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia etkä soluja.

Lapset ja nuoret

- Kymriah-valmisteen käytöstä alle 3 vuoden ikäisten pediatrien potilaiden hoidossa on vain vähän kokemusta.
- Kymriah-valmistetta ei suositella annettavaksi alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille DLBCL:n hoitoon, sillä non-Hodgkin-lymfooman hoidosta tässä ikäryhmässä on vain vähän kokemusta.
- Kymriah-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille FL:n hoitoon. Kymriah-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Kymriah

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Muut lääkkeet voivat vaikuttaa Kymriah-valmisteen tehoon.

Sinulle ei etenkään saa antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviksi rokotteiksi:

- 6 viikon kuluessa ennen kuin sinulle annetaan lyhyt solunsalpaajahoito (imusoluja eli lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia), jonka avulla elimistöäsi valmistellaan Kymriah-solujen antoa varten.
- Kymriah-hoidon aikana.
- hoidon jälkeen immuunijärjestelmän toipuessa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset jonkin rokotuksen.

Ennen kuin sinulle annetaan Kymriah-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät elimistön puolustusjärjestelmää heikentäviä lääkkeitä kuten kortikosteroideja, sillä nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Kymriah-hoidon tehoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Kymriah-valmisteen vaikutusta raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta, ja lääke voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi tai vastasyntyntä/imeväisikäistä lastasi.

- Jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Kymriah-hoidon jälkeen, ota heti yhteys lääkäriisi.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Kymriah-valmistetta saa antaa vain, jos testitulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Ehkäisy naisille ja miehille

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut Kymriah-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin potilailla voi ilmetä sekavuutta, ongelmia kuten tajunnan tason muutoksia tai tajunnan tason laskua, sekavuutta ja kouristuskohtauksia Kymriah-valmisteen antamisen jälkeen. Älä siksi aja, älä käytä koneita äläkä ryhdy mihinkään tarkkaavuutta vaativiin toimiin 8 viikon ajan infuusion annon jälkeen.

Kymriah sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO), dekstraani 40:tä ja kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 24,3–121,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per annos. Tämä vastaa 1–6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää dekstraani 40:tä ja dimetyylisulfoksidia (DMSO) (aineita, joita käytetään pakastettujen solujen säilytykseen). Nämä voivat joskus aiheuttaa allergisia reaktioita. Vointiasi on seurattava huolellisesti infuusion ajan.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Kymriah annetaan

Kymriah-valmisteen antaa aina lääkäri kvalifioidussa hoitokeskuksessa.

Veren ottaminen Kymriah-lääkkeen valmistusta varten

Kymriah valmistetaan oman veresi valkosoluista.

- Lääkäri ottaa kanyylin avulla vertasi laskimostasi (ns. leukafereesi eli valkosolujen keräys). Osa veresi valkosoluista erotetaan verestäsi ja loput verestäsi palautetaan laskimoosi. Toimenpide voi kestää 3–6 tuntia, ja se tulee mahdollisesti toistaa.
- Veresi valkosolut pakastetaan ja lähetetään eteenpäin Kymriah-valmisteen valmistusta varten. Kymriah-valmisteen valmistus kestää yleensä noin 3–4 viikkoa, mutta aika voi vaihdella.
- Kymriah-valmiste valmistetaan sinulle henkilökohtaisesti.
- Ennen Kymriah-valmisteen antoa lääkäri saattaa antaa sinulle hoitoa elimistösi valmistelemiseksi Kymriah-hoitoa varten. Tämä imusoluja eli lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia kestää muutaman päivän.

Syövän hoito Kymriah-valmisteen valmistuksen aikana

Kymriah-valmisteen valmistukseen kuluvana aikana lymfooma tai leukemia saattaa pahentua ja lääkäri saattaa käyttää lisähoitoa (jota kutsutaan siltahoidoksi), joka vakauttaa syöpää estämällä uusien syöpäsolujen muodostumista. Tämä hoito voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat olla vaikeita tai henkeä uhkaavia. Lääkäri kertoo sinulle hoidon mahdollisista haittavaikutuksista.

Ennen Kymriah-hoitoa annettavat muut lääkkeet

Sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä 30–60 minuutin kuluessa ennen Kymriah-valmisteen antoa. Niiden avulla pyritään ehkäisemään infuusioreaktioita ja kuumetta. Näitä muita lääkkeitä voivat olla esimerkiksi seuraavat:

- Parasetamoli
- Antihistamiini kuten difenhydramiini.

Miten Kymriah annetaan

- Lääkäri tarkistaa, että Kymriah-infuusiopussiin merkityt potilaskohtaiset tunnistetiedot vastaavat tietojasi.
- Lääkäri antaa Kymriah-valmisteen infuusiona eli letkun avulla tippana laskimoon. Tähän kuluu yleensä alle 1 tunti. Infuusion aikana lääkäri tarkistaa, onko sinulla hengitysvaikeuksia tai huimausta (mahdollisia allergisen reaktion oireita).
- Kymriah on kertahoito.

Kymriah-valmisteen antamisen jälkeen

- Pyri pysyttelemään enintään 2 tunnin matkan päässä sairaalasta, jossa sinua hoidettiin, ainakin 4 viikon ajan Kymriah-valmisteen annon jälkeen. Lääkäri suosittelee sinua palaamaan sairaalaan päivittäin vähintään 10 päivän ajan, ja harkitsee, pitäisikö sinun jäädä sairaalaan osastohoitoon ensimmäisten 10 päivän ajaksi infuusion annon jälkeen. Näin lääkäri voi tarkistaa, tehoaako hoitosi, ja auttaa sinua, jos saat haittavaikutuksia.

Jos hoitokäynti jää väliin

Jos hoitokäynti jää väliin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan uuden ajan varaamiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista Kymriah-infuusion jälkeen. Ne ilmaantuvat tavallisesti ensimmäisten 8 viikon aikana infuusion jälkeen, mutta voivat ilmentyä myöhemminkin:

Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä

- korkea kuume ja vilunväristykset. Nämä voivat johtua vakavasta tilasta, jota kutsutaan sytokiiniioireyhtymäksi ja joka voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan. Sytokiiniioireyhtymän muita oireita ovat hengitysvaikeudet, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, uupumus, lihaskipu, nivelkipu, turvotus, matala verenpaine, nopea syke, päänsärky, sydämen, keuhkojen ja munuaisten vajaatoiminta ja maksavaurio. Nämä oireet ilmaantuvat lähes aina 14 päivän kuluessa infuusiosta.
- ongelmat kuten ajattelun muutokset tai tajunnan tason lasku, todellisuudentajun katoaminen, sekavuus, kiihtyneisyys, kouristuskohtaukset, puheen tuottamis- tai ymmärtämishäiriöt, kävelyvaikeus. Nämä voivat olla nk. immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) oireita.
- kuumotus, kuume, vilunväristykset tai lihaskipu tai suun haavaumat voivat olla infektion merkkejä. Jotkin infektiot voivat olla henkeä uhkavia tai johtaa kuolemaan.

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

- Syöpäsolujen nopea hajoaminen, jonka vuoksi niiden sisältö vapautuu verenkiertoon. Tämä voi vaikuttaa useiden elinten toimintaan, erityisesti munuaisten, sydämen ja hermoston (tuumorilyysioireyhtymä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi tai vakaviksi, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

- Kalpea iho, heikotus tai hengästyminen, joka johtuu veren punasolujen vähyydestä tai hemoglobiiniarvon pienenemisestä
- Runsas tai pitkittynyt verenvuoto tai mustelmanmuodostus, joka johtuu verihiutaleiden vähyydestä
- Kuume, johon liittyy vaarallisen pienen veren valkosolumäärä
- Infektoriskin suureneminen, joka johtuu poikkeuksellisen pienestä veren valkosolumäärästä
- Usein ilmaantuvat ja pitkittyneet infektiot, jotka johtuvat vasta-aineiden vähenemisestä veressä
- Heikotus ja sydämen rytmihäiriö, jotka johtuvat poikkeuksellisen pienestä veren suolapitoisuuksista (fosfori, kalium)
- Korkeat veren maksaentsyymi- tai kreatiniiniarvot, jotka osoittavat, että maksa tai munuaiset eivät toimi kunnolla
- Verenpaineen kohoaminen

- Hengästyminen, hengityksen työläys, nopea hengitys
- Yskä
- Vatsakipu, ummetus
- Luusto- ja selkäkipu
- Ihottuma
- Turvonneet nilkat, raajat ja kasvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- Kuume, yleinen sairaudentunne, maksan suurentuminen, ihon ja silmien keltaisuus tai verisoluarvojen pieneneminen, joka johtuu vaikeasta immuunitoiminnan aktivoitumisesta
- Huimaus tai pyörtyminen, punastuminen, ihottuma, kutina, kuume, hengenahdistus tai oksentelu, vatsakipu tai ripuli, joka johtuu infuusioreaktiosta
- Ihottuma, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, myös veriulosteet (mahdollisia käänteishyljinnän oireita, kun siirteiden solut hyökkäävät elimistöä vastaan)
- Nivelkipu, joka johtuu suuresta virtsahappopitoisuudesta
- Poikkeavat verikoetulokset (korkeat arvot: fosfori, kalium, kalsium ja natrium, fibriinin D-dimeeri, seerumin ferritiini; matala arvo: veren albumiini-proteiini, natrium, magnesium)
- Kouristukset, kouristuskohtaukset
- Lihaskrampit/-kouristukset, jotka johtuvat poikkeuksellisen pienistä veren suolapitoisuuksista (mm. kalsium)
- Tahdosta riippumattomat tai hallitsemattomat liikkeet
- Tahdosta riippumaton vapina, kirjoitusvaikeus, vaikeus ilmaista ajatuksia suullisesti, tarkkaavuuden heikentyminen, uneliaisuus
- Kihelmöinti tai tunnotomuus tai liikkumisvaikeus, joka johtuu hermovauriosta
- Näön heikentyminen
- Jano, vähäinen virtsaneritys, tumma virtsa, kuiva ja punoittava iho, ärtyvyys (mahdollisia korkeasta verensokerista johtuvia oireita)
- Painon lasku
- Hermokipu
- Ahdistuneisuus, ärtyneisyys
- Vaikea sekavuustila
- Univaikeudet
- Hengenahdistus, hengitysvaikeus makuuasennossa, jalkaterien tai säärien turvotus (mahdollisia sydämen vajaatoiminnan oireita), nopea tai epäsäännöllinen syke, sydämenpysähdys
- Turvotus ja kipu, jotka johtuvat veritulpasta
- Turvotus, joka johtuu nesteiden vuotamisesta verisuonista ympäröiviin kudoksiin.
- Vatsan turpoaminen ja epämukavuus (vatsan pingotus), jotka johtuvat nesteen kertymisestä vatsaan
- Kuiva suu, arka suu, verenvuoto suussa
- Ihon ja silmien keltaisuus, joka johtuu poikkeuksellisen suuresta veren bilirubiinipitoisuudesta
- Kutina
- Voimakas hikoilu, yöhikoilu
- Flunssan kaltainen tauti
- Usean elimen toiminnan pettäminen
- Neste keuhkoissa
- Nenän tukkoisuus
- Häiriö veren hyytymisessä (koagulopatia, INR-arvon nousu, protrombiiniajan pidentyminen, fibrinogeeniarvon lasku, aktivoitunut osittainen tromboplastiiniajan [APTT] pidentyminen).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- Poikkeavat verikoetulokset (korkeat magnesiumarvot)
- Raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaus, puhevaikeus (mahdollisia verenkierron heikentymisestä johtuvan aivohalvauksen oireita)
- Ihon kuumotus tai äkillinen punoitus
- Yskä, joka tuottaa limaa tai joskus verta, kuume, hengenahdistus tai hengitysvaikeus
- Liikkeiden hallintavaikeus.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Hengitysvaikeus tai huimaus (mahdollisia allergisen reaktion oireita)
- Ylä- tai alaraajojen heikkous tai tunnottomuus, näön heikentyminen tai menetys, pinttyneet ja järjenvastaiset ajatukset (joita ei esiinny muilla), päänsärky, muistin tai ajattelun heikentyminen, poikkeava käytös.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kymriah-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä infuusiopussin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä ja kuljeta ≤ -120 °C. Valmistetta ei saa sulattaa ennen kuin se on valmis käytettäväksi.

Älä käytä tätä lääkettä, jos infuusiopussi on vioittunut tai vuotaa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kymriah sisältää

- Vaikuttava aine on tisagenlekleuseeli. Kukin Kymriah-infuusiopussi sisältää tisagenlekleuseelisoludispersiota, jossa on eräriippuvainen pitoisuus CD19-antigeenia tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria ilmentämään geenimuokattuja autologisia T-soluja (CAR-positiivisia elinkykyisiä T-soluja). 1 tai useampi pussi sisältää yhteensä $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ elinkykyistä T-solua.
- Muut aineet ovat glukoosi, natriumkloridi, ihmisen albumiiniliuos, dekstraani 40 injektioita varten, dimetyylisulfoksidi, natriumglukonaatti, natriumasetaatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, natrium-N-asetyylitryptofanaatti, natriumkaprylaatti, alumiini, ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso kohta 2, ”Kymriah sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO), dekstraani 40:tä ja kaliumia”.

Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

Kymriah-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kymriah on soludispersio infuusiota varten. Se toimitetaan infuusiopussissa, jossa on sameaa tai kirkasta, väritöntä tai hiukan kellertävää soludispersiota. Kukin pussi sisältää 10 ml – 50 ml dispersiota.

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Kymriah on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Kymriah-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioitautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Kymriah-infuusiopussissa ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Myös annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava lääkevalmisteen mukana toimitetussa eräkohtaisessa dokumentaatiossa olevista potilaskohtaisista tiedoista.

Kymriah-valmisteen sulatusajankohta ja infuusion antoajankohta on koordinoitava. Infuusion aloitusajankohta on vahvistettava etukäteen ja sovitettava sulatukseen niin, että Kymriah on valmis infusoitavaksi, kun vastaanottaja on valmis. Kun Kymriah on sulatettu ja huoneenlämpöistä (20 °C–25 °C), se annetaan infuusiona 30 minuutin kuluessa, jotta valmisteen elinkyky säilyy mahdollisimman hyvänä. Mahdolliset infuusiotaudit lasketaan mukaan tähän aikaan.

Infuusiopussi(e)n tarkastus ja sulatus

Älä sulata valmistetta ennen kuin sen käyttöön ollaan valmiina.

Infuusiopussi pannaan toisen, steriilin pussin sisään sulatuksen ajaksi porttien suojaamiseksi kontaminaatiolta ja leviämisen estämiseksi, jos infuusiopussi vuotaisi, mikä on epätodennäköistä. Kymriah sulatetaan 37 °C:n lämpötilassa joko vesihauteessa tai kuivasulattaen, kunnes infuusiopussissa ei näy jäätä. Pussi poistetaan heti sulatuslaitteesta, ja sitä säilytetään huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) infuusion antoon saakka. Jos hoitoannosta varten on vastaanotettu useampia kuin yksi infuusiopussi (varmistaa eränvapautustodistuksesta [batch certificate] annokseen kuuluvien pussien lukumäärä), seuraava pussi sulatetaan vasta kun edellisen pussin sisältö on infusoitu.

Kymriah-valmistetta ei saa manipuloida. Kymriah-valmistetta ei siis saa esimerkiksi pestä (sentrifugoida ja suspensoida uuteen elatusaineeseen) ennen infuusion antoa.

Infuusiopussi(t) tutkitaan murtumien tai halkeamien varalta ennen sulatusta. Jos infuusiopussi näyttää vahingoittuneen tai vuotavan, sitä ei saa infusoida ja se on hävitettävä paikallisten biologisen jätteen käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.

Antaminen

Kymriah-laskimoinfuusion antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta immunosuppressiopotilaiden hoidosta ja joka on valmistautunut anafylaksin hoitoon. Ennen infusointia varmistetaan, että on käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensihoitovälineistö sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta. Sairaaloilla on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannoksia kahdeksan tunnin kuluessa. Jos tosilitsumabia ei poikkeuksellisesti ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, varmistetaan, että toimipaikassa on saatavilla sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijasta soveltuvia hoitomenetelmiä.

Potilaan henkilöllisyyden on vastattava infuusiopussiin merkittyjä potilaan tunnistetietoja. Kymriah on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille.

Kymriah annetaan laskimoinfuusiona lateksittomalla laskimoinfuusioletkustolla ilman valkosoluja poistavaa suodatinta, painovoimaisesti noin nopeudella 10–20 ml/min. Infuusiopussi(e)n sisältö infusoidaan kokonaan. Steriiliä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuosta käytetään letkuston esitäyttämiseen ennen infuusion antoa ja huuhtelemiseen infuusion jälkeen. Kun koko Kymriah-tilavuus on infusoitu, infuusiopussi huuhdellaan 10–30 ml:lla natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioliuosta (back-priming). Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiona mahdollisimman paljon soluja.

Jos Kymriah-annoksen tilavuus on ≤ 20 ml, voidaan laskimoon annettavaa bolusannosta käyttää vaihtoehtoisena antomenetelmänä.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Kymriah-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Kymriah-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.