

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kymriah $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 sejt diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Kymriah egy genetikailag módosított autológ sejtalapú készítmény, amely humán 4-1BB (CD137) kostimulátoros doménből és CD3-zéta szignalizációs doménből álló intracelluláris szignalizációs lánchoz humán CD8 rövid kötő (hinge) és transzmembrán régió által kapcsolódó egér CD19 elleni egyláncú variábilis fragmenst (single chain variable fragment, scFv) tartalmazó, CD19 elleni kiméra antigénreceptort (chimeric antigen receptor, CAR) expresszáló, lentivirális vektor felhasználásával *ex vivo* transzdukált T-sejteket tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyes, Kymriah-t tartalmazó betegspecifikus infúziós zsák tizagenlekleucelt tartalmaz olyan autológ T-sejtekben kifejezett, a gyártási tételtől függő koncentrációban, amelyeket genetikailag úgy módosítottak, hogy egy CD19 elleni kiméra antigénreceptort expresszáljanak (CAR-pozitív életképes T-sejtek). A gyógyszer egy vagy több infúziós zsákban kerül kiszerezésre, amely krioprezervatív oldatban összesen $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 , CAR-pozitív életképes T-sejtet tartalmaz sejtdiszperzió formájában.

A sejtes összetétel és a végső sejtszám az adott beteghez tartozó gyártási tételek között is változó. A T-sejtek mellett természetes ölüsejtek (natural killer; NK-sejtek) is jelen lehetnek.

Minden egyes infúziós zsák 10–30 ml, vagy pedig 30–50 ml sejtdiszperziót tartalmaz.

A gyógyszerre vonatkozó mennyiségi információk – beleértve a beadandó infúziós zsákok számát (lásd 6. pont) – a kezelésre szánt gyógyszerhez mellékelt gyártásitétel-specifikus dokumentációban vannak feltüntetve.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 2,43 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, és 24,3–121,5 mg nátriumot tartalmaz dózisonként.

Minden egyes infúziós zsák 11 mg dextrán 40-et és 82,5 mg dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió

Színtelen vagy enyhén sárga diszperzió

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kymriah az alábbiak kezelésére javallott:

- Legfeljebb 25 éves, gyermek, serdülő és fiatal felnőtt betegek B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiája (ALL), ami refrakter, transzplantációt követően relabáló, illetve második vagy további relapszusban van.
- Olyan relabáló vagy refrakter, diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) szenvedő felnőtt betegek, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést.
- Relabált vagy refrakter follicularis lymphomában (FL) szenvedő felnőttek, akik már legalább két vonalban kaptak szisztémás kezelést.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kymriah-t minősített ellátóhelyen kell beadni. A kezelést a malignus haematologiai kórképek kezelésében jártas, és a gyógyszer beadásával és a betegek ellátásával kapcsolatos oktatásban részesült orvos felügyelete alatt kell megkezdeni és kivitelezni.

Az infúzió beadása előtt rendelkezésre kell állnia betegenként legalább egy dózis tocilizumabnak és sürgősségi felszerelésnek citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome, CRS) esetére. A tocilizumab további dózisainak rendelkezésre kell állnia az ellátóhelyen 8 órán belül. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, az infúzió beadása előtt megfelelő helyettesítő megoldásokat kell biztosítani a CRS kezelésére a tocilizumab helyett.

A Kymriah gyártása és felszabadítása általában 3-4 hetet igényel.

Adagolás

A Kymriah kizárólag autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

A kezelés egyetlen infúzióban beadott dóziszból áll, amihez egy darab vagy több, CAR-pozitív, életképes T-sejteket tartalmazó diszperziós infúziót tartalmazó infúziós zsák szükséges.

Gyermek, serdülő és fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek dózisa

A CAR-pozitív életképes T-sejtek koncentrációja a javallattól és a beteg testtömegétől függ.

- 50 kg-os és annál kisebb testtömegű betegeknek: A dózistartomány $0,2-5,0 \times 10^6$ CAR-pozitív, életképes T-sejt testtömegkilogrammonként.
- 50 kg feletti testtömegű betegeknek: A dózistartomány $0,1-2,5 \times 10^8$ CAR-pozitív, életképes T-sejt (nem testtömegetől függ).

Felnőtt, DLBCL-ben és FL-ben szenvedő betegek dózisa

- A dózistartomány $0,6-6 \times 10^8$ CAR-pozitív, életképes T-sejt (nem testtömegetől függ).

A dózisra vonatkozó további információért lásd a mellékelt gyártásítétel-specifikus dokumentációt.

Előkezelés (limfodepléciós kemoterápia)

A lymphocytaszám-csökkentő kezelési séma elkezdése előtt meg kell bizonyosodni a Kymriah rendelkezésre állásáról. B-sejtes ALL és DLBCL javallataiban a Kymriah-t a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia befejezése után 2–14 nappal javasolt infundálni. FL esetén a Kymriah-t a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia befejezése után 2–6 nappal javasolt infundálni.

A lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia kihagyható, ha a betegnél jelentős cytopenia áll fenn, például, ha a fehérvérsejtek (FVS) száma ≤ 1000 sejt/mikroliter az infúzió előtti egy hétben.

Ha a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia befejezése és az infúzió között több mint 4 hét késés van, és a fehérvérsejtszám > 1000 sejt/mikroliter, akkor a beteget a Kymriah beadása előtt ismét lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiával kell kezelni.

B-sejtes ALL

A javasolt lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiás kezelési séma:

- Fludarabin (30 mg/m^2 intravénásan naponta, 4 napig) és ciklofoszfamid (500 mg/m^2 intravénásan naponta, 2 napig, az első fludarabin dózissal együtt kezdve).

Ha a betegnél korábban 4. fokozatú haemorrhagiás cystitist észleltek a ciklofoszfamid mellett, vagy ha a röviddel a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia előtt adott ciklofoszfamid-tartalmú kezelési séma következtében kemoterápia-refrakter állapot alakult ki, akkor a következőt kell alkalmazni:

- Citarabin (500 mg/m^2 intravénásan naponta, 2 napig) és etopozid (150 mg/m^2 intravénásan naponta, 3 napig, az első citarabin dózissal együtt kezdve).

DLBCL és FL

A javasolt lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiás kezelési séma:

- Fludarabin (25 mg/m^2 intravénásan naponta, 3 napig) és ciklofoszfamid (250 mg/m^2 intravénásan naponta, 3 napig, az első fludarabin dózissal együtt kezdve).

Ha a betegnél korábban 4. fokozatú haemorrhagiás cystitist észleltek a ciklofoszfamid mellett, vagy ha a röviddel a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia előtt adott ciklofoszfamid-tartalmú kezelési séma következtében kemoterápia-refrakter állapot alakult ki, akkor a következőt kell alkalmazni:

- Bendamuszтин (90 mg/m^2 intravénásan naponta, 2 napig).

Premedikáció

A potenciális akut infúziós reakció kockázatának csökkentése érdekében javasolt paracetamol és difenhidramin vagy más H1 antihisztamin premedikáció alkalmazása kb. 30-60 perccel a Kymriah infúzió beadása előtt. Kortikoszteroidok egyáltalán nem alkalmazhatók, kivéve az életveszélyes sürgősségi állapotokat (lásd 4.4 pont).

A klinikai állapot értékelése az infúzió beadása előtt

A Kymriah-kezelést egyes veszélyeztetett betegcsoportokban el kell halasztani (lásd 4.4 pont).

Az infúziót követő monitorozás

- Az infúziót követő első 10 napban a betegeknél naponta monitorozni kell a potenciális cytokinfelzabadulási szindrómára utaló jeleket és tüneteket, a neurológiai eseményeket és az egyéb toxicitásokat. Az orvosoknak mérlegelniük kell a hospitalizációt az infúzió utáni első 10 napban, vagy a cytokinfelzabadulási szindróma és/vagy neurológiai események okozta első jelek/tünetek esetén.
- Az infúziót követő első 10 nap után a beteget az orvos megítélése szerint kell monitorozni.
- A betegeket arra kell utasítani, hogy az infúziót követő, legalább 4 héten keresztül maradjanak egy megfelelően felszerelt egészségügyi intézmény közelében (legfeljebb 2 óra utazásra).

Különleges betegcsoportok

Idősek

B-sejtes ALL

A Kymriah biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

DLBCL és FL

A 65 évesnél idősebb betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

A hepatitis B-vírus (HBV), hepatitis C-vírus (HCV) vagy humán immundeficiencia-vírus- (HIV) szeropozitív betegek

A Kymriah HIV-re, aktív HBV-re vagy aktív HCV-re szeropozitív betegek számára történő előállításával kapcsolatban nincs tapasztalat. Az ezektől a betegektől nyert leukapheresis anyag a Kymriah előállításakor nem fogadható el. HBV-, HCV- és HIV-szűrést kell végezni a klinikai irányelveknek megfelelően, mielőtt begyűjtenék a gyártáshoz szükséges sejteket.

Gyermekek és serdülők

B-sejtes ALL

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a Kymriah 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. Az ebben a korcsoportban jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található.

DLBCL

A Kymriah biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

FL

A Kymriah biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Kymriah csak intravénásan alkalmazható.

Az infúzió elkészítése

A Kymriah kizárólag autológ alkalmazásra való. A beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Kymriah infúziós zsákokon és a kísérő dokumentációban feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal. A beadandó infúziós zsákok teljes számát a gyártásítétel-specifikus dokumentációban szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell erősíteni (lásd 4.4 pont).

A Kymriah felolvasásának és az infúzióknak az időzítését össze kell hangolni (lásd 6.6 pont).

Alkalmazás

A Kymriah-t intravénás infúzióként kell beadni, leukocyta-szűrő nélküli, latexmentes intravénás szereléken keresztül, percenként körülbelül 10–20 ml-es sebességgel, gravitációs cseppinfúzióként.

Amennyiben a Kymriah beadni kívánt mennyisége legfeljebb 20 ml, alternatív alkalmazási módként intravénás bólus alkalmazható.

A Kymriah előkészítésére, alkalmazására, véletlen expozíciója esetén alkalmazandó intézkedésekre és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia ellenjavallatait figyelembe kell venni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Erre a gyógyszerre a sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni a készítmény lejárat dátumát követően.

Autológ alkalmazás

A Kymriah kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. A Kymriah-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén és a gyártási tétel specifikus dokumentációjában feltüntetett adatok nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

A kezelés késleltetésének indokai

A tizagenlekleucel-kezeléssel kapcsolatos kockázatok miatt az infúzió beadását el kell halasztani, ha a betegnél az alábbi állapotok bármelyike fennáll.

- Nem rendeződött súlyos mellékhatások (különösen pulmonalis reakciók, cardialis reakciók vagy hypotonia) az előzetesen alkalmazott kemoterápiák nyomán.
- Aktív, nem kontrollált fertőzés.
- Aktív *graft-versus-host* betegség (GVHD).
- A leukaemiás sejterhelés klinikailag jelentős fokozódása vagy a lymphoma gyors progressziója a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia után.

Fertőző ágens átvitele

Bár a Kymriah-t megvizsgálják a sterilitás és a *Mycoplasma* jelenléte szempontjából, fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kockázata. Ezért a Kymriah-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után monitorozniuk kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A Kymriah-val kezelt betegek nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából. Ez az információ a betegfigyelmeztető kártyán is szerepel, amelyet a kezelést követően át kell adni a betegnek.

Aktív központi idegrendszeri leukaemia vagy lymphoma

Korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a Kymriah alkalmazásáról aktív központi idegrendszeri leukaemiában és aktív központi idegrendszeri lymphomában. Ezért a Kymriah kockázat-haszon arányát ezekben a populációkban nem állapították meg.

Cytokinfelszabadulási szindróma

A Kymriah infúzió után gyakran figyeltek meg cytokinfelszabadulási szindrómát, köztük halálos vagy életveszélyes eseményeket (lásd 4.8 pont). A cytokinfelszabadulási szindróma kialakulása majdnem minden esetben a Kymriah infúzió beadása után 1–10 nappal (medián megjelenés 3 nap) fordult elő B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú, valamint fiatal felnőtt betegeknél, a Kymriah infúzió beadása után 1–9 nappal (medián megjelenés 3 nap) fordult elő DLBCL-es felnőtt betegeknél, valamint a Kymriah infúzió beadása után 1–14 nappal (medián megjelenés 4 nap) fordult elő FL-es felnőtt betegeknél. A cytokinfelszabadulási szindróma megszűnéséig eltelt medián időtartam 8 nap volt B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél, 7 nap volt DLBCL-es betegeknél és 4 nap volt FL-es betegeknél.

A cytokinfelszabadulási szindróma tünetei közé tartozhatnak a láz, a hidegrázás, a myalgia, az arthralgia, a hányinger, a hányás, a hasmenés, a diaphoresis, a bőrkiütés, az étvágytalanság, a fáradtság, a fejfájás, a hypotonia, a dyspnoe, a tachypnoe, a hypoxia és a tachycardia. Továbbá megfigyelhetek szervműködési zavarokat is, köztük szívelégtelenséget, veseelégtelenséget és emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz- (GOT/ASAT) szint, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT/ALAT) szint vagy emelkedett összbilirubinszint melletti májkárosodást. Néhány esetben alacsony fibrinogénszinttel kísért disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC), kapilláris szivárgás szindróma, macrophag aktivációs szindróma és haemophagocytoticus lymphohistiocytosis (HLH) következhet be a cytokinfelszabadulási szindróma kapcsán. A betegeknél szorosan monitorozni kell az ezek által az események által okozott jeleket vagy tüneteket, beleértve a lázat is.

A súlyos cytokinfelszabadulási szindróma kockázati tényezői közé gyermek, serdülő és fiatal felnőtt, B-sejtes ALL betegeknél az alábbiak tartoznak: infúzió beadása előtti nagy tumorsejtmennyiség, nem kontrollált vagy növekvő tumorsejt mennyiség a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia után, aktív fertőzés és a Kymriah infúziót követő korai kezdetű láz vagy cytokinfelszabadulási szindróma. A Kymriah infúzió előtti nagy tumorterhelést a súlyos cytokinfelszabadulási szindróma kockázati tényezőjeként azonosították felnőtt DLBCL-ben szenvedő betegeknél.

B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú, valamint fiatal felnőtt betegeknél a Kymriah beadása előtt törekedni kell a tumorterhelés csökkentésére és kontrollálására.

Minden javallatban el kell végezni a fertőzések megfelelő megelőző és terápiás kezelését, és gondoskodni kell minden fennálló fertőzés teljes gyógyulásáról. Fertőzések a cytokinfelszabadulási szindróma alatt is előfordulhatnak, és fokozhatják a halálos kimenetel kockázatát.

A Kymriah-val járó cytokinfelszabadulási szindróma kezelése

A cytokinfelszabadulási szindrómát kizárólag a betegnél kialakult klinikai manifesztáció alapján és a cytokinfelszabadulási szindróma kezelésének 1. táblázatban bemutatott algoritmus szerint szabad kezelni. A Kymriah-val járó közepesen súlyos vagy súlyos cytokinfelszabadulási szindrómára anti-IL-6 alapú terápiákat, például tocilizumabot alkalmaztak. Betegenként egy dózis tocilizumabnak a Kymriah infúzió adása előtt helyben kell lennie és az alkalmazáshoz rendelkezésre kell állnia. Az ellátóhelynek képesnek kell lennie arra, hogy 8 órán belül hozzáférjen a tocilizumab további dózisaikhoz. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, az ellátóhelyen gondoskodni kell a CRS kezelésére szolgáló, a tocilizumabot helyettesítő megfelelő megoldásokról.

Életveszélyes sürgősségi állapotok esetén kortikoszteroidokat lehet adni. A tizagenlekleucel a tocilizumab és a kortikoszteroidok alkalmazása után is expandálódik és perzisztál. A klinikailag jelentős cardialis dysfunctióval rendelkező betegeket a sürgősségi ellátás elvei szerint kell kezelni, és mérlegelni kell vizsgálatok, például echocardiográfia elvégzését. A Kymriah-val járó cytokinfelszabadulási szindróma kezelésére tumornecrosis-faktor- (TNF-) antagonisták nem javasoltak.

1. táblázat: A cytokinfelszabadulási szindróma kezelési algoritmus

A cytokinfelszabadulási szindróma súlyossága	Tüneti kezelés	Tocilizumab	Kortikoszteroidok
Kizárólag tüneti kezelést igénylő, enyhe tünetek, pl. - alacsony láz - kimerültség - anorexia	Ki kell zárni az egyéb okokat (pl. fertőzés) és az adott tüneteket például lázcsillapítóval, hányáscsillapítóval, fájdalomcsillapítóval stb. kell kezelni. Neutropeniás betegnél antibiotikumot kell alkalmazni a helyi előírásoknak megfelelően.	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető
Közepes mértékű beavatkozást igénylő tünetek: - magas láz - hypoxia - enyhe hypotonia	Lázcsillapító, oxigén, intravénás folyadék és/vagy kis dózisu vazopresszor szükség szerint. Az egyéb szervi toxicitásokat a helyi iránymutatásnak megfelelően kell kezelni.		
Agresszív beavatkozást igénylő tünetek: - nagyáramlású oxigénpótlást igénylő hypoxia vagy - nagy dózisu vazopresszorok vagy több vazopresszor alkalmazását igénylő hypotonia	Nagyáramlású oxigén Intravénás folyadékok és nagy dózisu vazopresszor(ok) Az egyéb szervi toxicitásokat a helyi irányelveknek megfelelően kell kezelni.	Ha a tüneti kezelés nem eredményez javulást, intravénás tocilizumab alkalmazandó 1 óra alatt: - 8 mg/ttkg (max. 800 mg), ha a testtömeg \geq 30 kg - 12 mg/ttkg, ha a testtömeg < 30 kg Ha nincs javulás, 8 óránként ismételni kell (összesen legfeljebb 4 dózis)*	Ha a tocilizumab beadása után 12-18 órán belül nem történik javulás, intravénás metilprednizolon (vagy azzal egyenértékű szer) alkalmazandó 2 mg/ttkg napi dózisban addig, amíg a vazopresszor és az oxigén szükségtelemmé válik, majd ennek dózisa fokozatosan csökkentendő*
Életet veszélyeztető tünetek: - hemodinamikai instabilitás az intravénás folyadékterápia és vazopresszorok alkalmazása ellenére - súlyosbodó légzési distressz - gyors klinikai állapotromlás	Mesterséges lélegeztetés Intravénás folyadékok és nagy dózisu vazopresszor(ok) Az egyéb szervi toxicitásokat a helyi irányelveknek megfelelően kell kezelni.		
* Ha a tocilizumab és szteroidok alkalmazása után nincs javulás, megfontolandó anticitokin és anti-T-sejt terápia alkalmazása az intézményi eljárásrendnek és a nyilvános irányelveknek megfelelően.			

Megfelelő intézményi vagy akadémiai irányelvek alapján más eljárásrendek is alkalmazhatók a cytokinfelszabadulási szindróma kezelésére.

Neurológiai mellékhatások

Neurológiai események, különösen encephalopathia, zavart tudatállapot vagy delirium gyakran jelentkezhet a Kymriah mellett, és ezek súlyosak vagy életveszélyesek lehetnek (lásd 4.8 pont). Az egyéb manifesztációk közé tartoztak a tudatállapot szintjének csökkenése, a görcsrohamok, az aphasia és a beszédzavar. A neurológiai események többsége a Kymriah infúziót követő 8 héten belül jelentkezett, és átmeneti jellegű volt. A Kymriah infúzió beadása után bármikor fellépő első neurológiai események megjelenésének medián időtartama B-sejtes ALL-ben 9 nap, DLBCL-ben 6 nap, FL-ben 9 nap volt. Az állapot rendeződéséig terjedő időtartam medián értéke B-sejtes ALL-ben 7 nap, DLBCL-ben 13 nap, FL-ben 2 nap volt. Neurológiai esemény megjelenhet a cytokinfelszabadulási szindrómával egyidejűleg, a cytokinfelszabadulási szindróma megszűnése után, de cytokinfelszabadulási szindróma nélkül is.

A betegeknél monitorozni kell a neurológiai eseményeket. Neurológiai események esetén a betegek diagnosztikus vizsgálatát kell elvégezni, és a háttérben lévő patofiziológiától függően, és a helyi terápiás standardnak megfelelően kell kezelni.

Fertőzések és lázas neutropenia

Az aktív, nem kontrollált fertőzésben szenvedő betegeknél nem szabad elkezdni a Kymriah-kezelést, amíg a fertőzés meg nem szűnt. A Kymriah infúzió előtt az előző immunszuppresszió mértéke alapján, a standard irányelvekben megfogalmazott infekció profilaxist kell alkalmazni.

A Kymriah infúzió után súlyos fertőzések, köztük életveszélyes vagy végzetes kimenetelű fertőzések gyakran fordultak elő a betegeknél, melyek egyes esetekben későn jelentkeztek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a fertőzésekre utaló jeleket és tüneteket, és azokat megfelelően kezelni kell. Szükség esetén profilaktikus antibiotikumokat kell adni, és ellenőrző vizsgálatokat kell végezni a Kymriah-kezelés előtt és alatt. Ismert, hogy a fertőzések komplikálják az egyidejűleg zajló cytokinfelszabadulási szindróma lefolyását és kezelését. A neurológiai nemkívánatos eseményekkel jelentkező betegeknél gondolni kell a központi idegrendszer érintő opportunist fertőzések lehetőségére és megfelelő diagnosztikai célú kivizsgálást kell végezni.

A Kymriah infúzió után gyakran lázas neutropeniát figyeltek meg a betegeknél (lásd 4.8 pont), és az egyidejűleg is fennállhat a cytokinfelszabadulási szindróma mellett. Lázas neutropenia esetén a fertőzést ki kell vizsgálni, és széles spektrumú antibiotikumokkal, folyadékpótlással és egyéb szupportív kezelésekkel, megfelelő módon kezelni kell.

A Kymriah után teljes remissziót elérő betegeknél a kialakuló alacsony immunglobulinszint növelheti a fertőzések kockázatát. Az életkornak és a standard specifikus irányelveknek megfelelően figyelni kell a fertőzés okozta jeleket és tüneteket.

Tartós cytopeniák

A betegeknél a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia és a Kymriah infúzió után több hétig is fennállhatnak cytopeniák, amit a standard irányelvek szerint kell kezelni. Azoknak a betegeknél a többségénél, akiknek a Kymriah-kezelés után 28 nappal cytopeniájuk volt, az ALL-ben és a DLBCL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél a kezelést követő három hónapon belül, FL-ben szenvedő betegeknél pedig hat hónapon belül a cytopenia 2. fokozatúra vagy az alá csökkent. A tartós neutropenia a fertőzések fokozott kockázatával járt. A Kymriah infúziót követő első 3 héten vagy a cytokinfelszabadulási szindróma megszűnéséig a myeloid növekedési faktorok, különösen a granulocytá-macrophag-kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) alkalmazása potenciálisan rontja a cytokinfelszabadulási szindróma tüneteit, és adása nem javasolt.

Másodlagos malignitások

A Kymriah-val kezelt betegeknél másodlagos malignitások alakulhatnak ki, vagy tumoros betegségük recidíválhat. Életük végéig monitorozni kell náluk a másodlagos malignitásokat. Abban az esetben, ha egy másodlagos malignitás jelentkezik, fel kell venni a kapcsolatot a vállalattal, és utasításokat kell kérni a betegről történő vizsgálati minták levételére vonatkozóan.

Hypogammaglobulinaemia

A Kymriah infúzió után a betegeknél hypogammaglobulinaemia és agammaglobulinaemia jelentkezik. A Kymriah-kezelés után az immunglobulinszinteket monitorozni kell. Alacsony immunglobulinszintű betegeknél az életkornak és a standard irányelveknek megfelelően megelőző intézkedéseket kell tenni, mint például a fertőzésekre vonatkozó óvintézkedések, az antibiotikum profilaxis és az immunglobulin pótlás.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

Esetenként TLS-t figyeltek meg, ami súlyos lehet. A tumorlízis-szindróma kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében az emelkedett húgysavszintű vagy nagy daganattömeeggel bíró betegeknél a Kymriah infúzió előtt allopurinolt vagy egyéb profilaxist kell kapniuk. A TLS okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell, és az eseményeket a standard irányelveknek megfelelően kezelni kell.

Egyidejűleg fennálló betegség

A kórtörténetben szereplő aktív központi idegrendszeri betegség, valamint nem megfelelő vese-, máj-, tüdő- vagy szívműködés esetén a betegeket kizárták a vizsgálatokból. Ezek a betegek valószínűleg sokkal érzékenyebbek az alább ismertetett mellékhatások következményeire és különleges figyelmet igényelnek.

Korábbi őssejt-transzplantáció

Nem javasolt, hogy allogén őssejt-transzplantációban részesült betegek 4 hónapon belül Kymriah-t kapjanak, mert fennáll annak a potenciális kockázata, hogy a Kymriah súlyosbítja a *graft versus host* betegséget (GVHD). A Kymriah gyártáshoz szükséges leukapheresist legalább 12 héttel az allogén őssejt-transzplantációt (SCT-t) követően kell elvégezni.

Szerológiai vizsgálat

Jelenleg nem áll rendelkezésre tapasztalat a Kymriah gyártásáról olyan betegeknél, akik HBV, HCV és HIV pozitív teszteredménnyel rendelkeztek.

A sejtek gyártáshoz történő begyűjtése előtt a klinikai irányelveknek megfelelően HBV-, HCV- és HIV-szűrést kell végezni. A B-sejtek ellen ható gyógyszerekkel kezelt betegeknél hepatitis B-vírus (HBV) reaktiválódás jelentkezik és fulmináns hepatitist, májelégtelenséget és halált eredményezhet.

Előzetes anti-CD19-terápia alkalmazása

A Kymriah-val korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre előzetesen CD19-re irányuló kezelésben részesült betegeknél. A tizagenlekleucel aktivitását megfigyelték ugyan, azonban a jelenleg rendelkezésre álló adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy megfelelően fel lehessen mérni a haszon-kockázat-profiljt ezeknél a betegeknél. A Kymriah alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél előzetes anti-CD19-kezelés után a leukaemia CD19-negatív relapszusa alakult ki.

Virológiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

A Kymriah előállításához használt lentivirális vektor és a HIV közötti azonos genetikai információt hordozó meghatározott korlátozott számú és rövid génszakaszok miatt egyes, a kereskedelmi forgalomban kapható, a HIV nukleinsavakat kimutató tesztek fals pozitív eredményt adhatnak.

Túlérzékenységi reakciók

A Kymriah-ban található dimetil-szulfoxid (DMSO) és dextrans 40 miatt súlyos túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxia is kialakulhat. Az infúzió beadása alatt minden beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Hosszú távú utánkövetés

A Kymriah hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jobb megértése céljából a betegeket várhatóan be fogják vonni egy regiszterbe.

Nátrium- és káliumtartalom

Ez a gyógyszer 24,3–121,5 mg nátriumot tartalmaz dózisonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1–6%-ának felnőtteknél.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) per dózis káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tizagenlekleucellel farmakokinetikai, illetve farmakodinámiás interakciós vizsgálatokat nem végeztek sem a gyermekek és serdülők, sem a felnőttek populációjában. A T-sejt-funkciót ismerten gátló szerek egyidejű alkalmazását formálisan nem vizsgálták. A szteroidok cytokinfel szabadulási szindróma kezelésének algoritmus szerinti, kis dózisu alkalmazása nem befolyásolja a CAR-pozitív T-sejtek expanszióját és perzisztenciáját. A T-sejt-funkciót ismerten stimuláló szerek egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, és ezek hatásai nem ismertek.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

A Kymriah-kezelés alatt vagy azt követően történő, élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Elővigyázatossági intézkedésként az élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás nem ajánlott a limfodepleciós kemoterápia kezdete előtt legalább 6 hétig, a Kymriah-kezelés alatt és az immunrendszer kezelés utáni helyreállításig.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Kymriah-kezelés elkezdése előtt tisztázni kell a fogamzóképes nők terhességi státuszát.

A lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiát kapó betegeknél szükséges hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó információkért lásd a lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia Alkalmazási előírását.

Nincs elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy ajánlást lehessen adni a Kymriah-kezelést követő fogamzásgátlás időtartamára vonatkozóan.

Terhesség

A tizagenlekleucel terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ. Arra vonatkozóan nem végeztek állatkísérleteket a tizagenlekleucellel, hogy okozhat-e magzati károsodást, amikor azt terhes nőnek adják (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a tizagenlekleucel potenciálisan átjuthat-e a magzatba a placentán keresztül, és okozhat-e magzati toxicitást, beleértve a B-sejtes lymphocytopeniát is. A Kymriah alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A terhes nőt tájékoztatni kell a magzatot fenyegető potenciális kockázatokról. A Kymriah-kezelés utáni terhességet meg kell beszélni a kezelőorvossal. Azoknak a terhes nőknek, akik Kymriah-t kaptak, hypogammaglobulinaemiájuk lehet. A Kymriah-val kezelt anyák újszülöttjeinél az immunglobulinszintek vizsgálata indokolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tizagenlekleucel sejtek kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptató anyákat tájékoztatni kell a szoptatott csecsemőre vonatkozó potenciális kockázatról.

A Kymriah adása után a szoptatást meg kell beszélni a kezelőorvossal.

Termékenység

A Kymriah humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincsenek adatok. A Kymriah hímek és nőstények termékenységére gyakorolt hatásait nem értékelték állatkísérletekben.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kymriah nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A neurológiai események, köztük a megváltozott mentális státusz vagy görcsrohamok lehetősége miatt a Kymriah-t kapó betegeknél az infúziót követő 8 hétben fennáll a megváltozott vagy csökkent tudatszint vagy koordináció kockázata, és tartózkodniuk kell a vezetéstől és a nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságosság értékelése összesen 424 beteg vizsgálatán alapult (gyermek, serdülő és fiatal felnőtt B-sejtes ALL-ben, DLBCL-ben és FL-ben szenvedő betegek), akik három multicentrikus, pivotális klinikai vizsgálatban kaptak Kymriah-t.

B-sejtes ALL

Az ebben a pontban ismertetett mellékhatásokat 212 betegnél azonosították, akik infúzióban kaptak Kymriah-t a CCTL019B2202 pivotális vizsgálatban, valamint a CCTL019B2205J és a CCTL019B2001X támogató vizsgálatokban.

A leggyakoribb nem haematológiai mellékhatás a cytokinfelszabadulási szindróma (75%), a fertőzések (70%), a hypogammaglobulinaemia (49%), a láz (43%) és a csökkent étvágy (28%) volt.

A leggyakoribb haematológiai laboratóriumi eltérések a következők voltak: csökkent fehérvérsejtszám (100%), csökkent haemoglobinn (99%), csökkent neutrophilszám (98%), csökkent lymphocytaszám (98%) és csökkent thrombocytaszám (95%).

3. és 4. fokozatú mellékhatásokat a betegek 86%-ánál jelentettek. A leggyakoribb 3. és 4. fokozatú nem haematológiai mellékhatás a cytokinfelszabadulási szindróma volt (37%).

A leggyakoribb 3. és 4. fokozatú haematológiai laboratóriumi eltérés a csökkent fehérvérsejtszám (97%), a csökkent lymphocytaszám (94%), a csökkent neutrophilszám (96%), a csökkent thrombocytaszám (70%) és a csökkent haemoglobinszint (46%) volt.

A 3. és 4. fokozatú mellékhatásokat gyakrabban figyelték meg a legelső infúzió utáni 8 hétben (a betegek 78%-a), mint a későbbi infúzió utáni 8 hétben (a betegek 49%-a).

DLBCL

Az ebben a pontban leírt mellékhatásokat 115 Kymriah infúziót kapott betegnél írták le egy globális, multicentrikus, nemzetközi vizsgálatban, vagyis a folyamatban lévő CCTL019C2201 klinikai vizsgálatban.

A leggyakoribb nem haematológiai mellékhatás a cytokinfelszabadulási szindróma (57%), a fertőzések (58%), a láz (35%), a hasmenés (31%), a hányinger (29%), a fáradtság (27%) és a hypotonia (25%) volt.

A leggyakoribb haematológiai laboratóriumi eltérések a következők voltak: csökkent lymphocytaszám (100%), csökkent fehérvérsejtszám (99%), csökkent haemoglobinszint (99%), csökkent neutrophilszám (97%) és csökkent thrombocytaszám (95%).

3. és 4. fokozatú mellékhatásokat a betegek 88%-ánál jelentettek. A leggyakoribb 3. és 4. fokozatú nem haematológiai mellékhatás a fertőzés (34%) és a cytokinfelszabadulási szindróma (23%) volt.

A leggyakoribb (> 25%) 3. és 4. fokozatú haematológiai laboratóriumi eltérés a csökkent lymphocytaszám (95%), a csökkent neutrophilszám (82%), a csökkent fehérvérsejtszám (78%), a csökkent haemoglobinszint (59%) és a csökkent thrombocytaszám (56%) volt.

A 3. és 4. fokozatú mellékhatásokat gyakrabban figyelték meg a legelső infúzió utáni 8 hétben (82%), mint a későbbi infúzió utáni 8 hétben (48%).

FL

Az ebben a pontban ismertetett mellékhatásokat 97 betegnél azonosították, akik infúzióban kaptak Kymriah-t egy globális, multicentrikus, nemzetközi vizsgálatban, vagyis a jelenleg is folyó CCTL019E2202 vizsgálatban.

A leggyakoribb (> 25%) nem haematológiai mellékhatás a cytokinfelszabadulási szindróma (50%), a fertőzés (50%) és a fejfájás (26%) volt.

A leggyakoribb haematológiai laboratóriumi eltérések a következők voltak: csökkent haemoglobinszint (94%), csökkent lymphocytaszám (92%), csökkent fehérvérsejtszám (91%), csökkent neutrophilszám (89%) és csökkent thrombocytaszám (89%).

3. és 4. fokozatú mellékhatásokat a betegek 75%-ánál jelentettek. A leggyakoribb 3. és 4. fokozatú nem haematológiai mellékhatás a fertőzés volt (16%).

A leggyakoribb (> 25%) 3. és 4. fokozatú haematológiai laboratóriumi eltérés a csökkent lymphocytaszám (87%), a csökkent fehérvérsejtszám (74%), a csökkent neutrophilszám (71%), a csökkent thrombocytaszám (26%) és a csökkent haemoglobinszint (25%) volt.

A 3. és 4. fokozatú mellékhatásokat gyakrabban figyelték meg az infúzió utáni első 8 hétben (a betegek 70%-a), mint az infúzió beadását követő 8 héten túli időszakban (a betegek 40%-a).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a pontban ismertetett mellékhatásokat 79, 115 és 97 betegnél azonosították a folyamatban lévő multicentrikus, pivotális klinikai vizsgálatokban (CCTL019B2202, CCTL019C2201 és CCTL019E2202), továbbá 64 és 69 betegnél a támogató vizsgálatokban (CCTL019B2205J és CCTL019B2001X). Az ezekben a klinikai vizsgálatokban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások (2. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriáknaként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, melyek közül a leggyakoribb reakció az első. Az alábbi konvenció alapján használt gyakorisági kategóriák: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat A klinikai vizsgálatokban megfigyelt, gyógyszer okozta mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések¹⁾	
Nagyon gyakori:	Fertőzések – nem meghatározott patogén, vírusfertőzések, baktériumfertőzések
Gyakori:	Gombafertőzések
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, lázas neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia
Gyakori:	Leukopenia, pancytopenia, coagulopathia, lymphopenia
Nem gyakori:	B-sejt aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Cytokinfelszabadulási szindróma, hypogammaglobulinaemia ²⁾
Gyakori:	Infúzióval összefüggő reakció, graft-versus-host betegség ³⁾ , haemophagocytás lymphohistiocytosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Csökkent étvágy, hypokalaemia, hypophosphataemia
Gyakori:	Hypomagnesaemia, hypoalbuminaemia ⁴⁾ , hyperglykaemia, hyponatraemia, hyperuricaemia ⁵⁾ , hypercalcaemia, tumorlízis-szindróma, hyperkalaemia, hyperphosphataemia ⁶⁾ , hypernatraemia, hyperferritinaemia ⁷⁾ , hypocalcaemia
Nem gyakori:	Hypermagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Szorongás, delirium ⁸⁾ , alvászavar ⁹⁾
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás ¹⁰⁾ , encephalopathia ¹¹⁾
Gyakori:	Szédülés ¹²⁾ , perifériás neuropathia ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , motoros dysfunctio ¹⁵⁾ , görcsroham ¹⁶⁾ , beszédzavarok ¹⁷⁾ , neuralgia ¹⁸⁾
Nem gyakori:	Ischaemiás cerebralis infarktus, ataxia ¹⁹⁾ , immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma**
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Látászavar ²⁰⁾
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nagyon gyakori:	Tachycardia ²¹⁾
Gyakori:	Szívelégtelenség ²²⁾ , szívleállás, pitvarfibrilláció
Nem gyakori:	Ventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Vérzés ²³⁾ , hypotonia ²⁴⁾ , hypertonia
Gyakori:	Thrombosis ²⁵⁾ , kapilláriszívárgás-szindróma
Nem gyakori:	Kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Köhögés ²⁶⁾ , dyspnoe ²⁷⁾ , hypoxia
Gyakori:	Oropharyngealis fájdalom ²⁸⁾ , pulmonalis oedema ²⁹⁾ , orrdugulás, pleuralis folyadékgyülem, tachypnoe
Nem gyakori:	Akut respiratorikus distress szindróma, pulmonalis infiltratio

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés, hasi fájdalom ³⁰⁾
Gyakori:	Stomatitis, hasi distensio, szájszárazság, ascites
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Bőrkiütés ³¹⁾
Gyakori:	Pruritus, erythema, hyperhidrosis, éjszakai verejtékezés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, musculoskeletalis fájdalom ³²⁾
Gyakori:	Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Akut vesekárosodás ³³⁾
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Láz, kimerültség ³⁴⁾ , oedema ³⁵⁾ , fájdalom ³⁶⁾
Gyakori:	Influenzaszerű betegség, gyengeség, többszervi elégtelenség szindróma, hidegrázás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Csökkent lymphocytaszám*, csökkent fehérvérsejtszám*, csökkent haemoglobinszint*, csökkent neutrophilszám*, csökkent thrombocytaszám*, emelkedett májenzimszint ³⁷⁾
Gyakori:	Emelkedett bilirubinszint a vérben, testtömegcsökkenés, csökkent fibrinogénszint a vérben, emelkedett nemzetközi normalizált arány (INR), emelkedett fibrin D-dimerszint, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, megnyúlt prothrombin idő
1)	Az ismertetett Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Magas Szintű Csoport Kifejezések (High Level Group Terms, HLGT).
2)	A hypogammaglobulinaemiába beletartozik az immunoglobulin A csökkent szintje a vérben, az immunoglobulin G csökkent szintje a vérben, az immunoglobulin M csökkent szintje a vérben, a hypogammaglobulinaemia, az immunhiány, a közönséges kevert immunhiányos állapot (CVID) és az immunoglobulinok csökkent szintje.
3)	A <i>graft-versus-host</i> betegségbe (GvHD) beletartozik a GvHD, a GvHD a gastrointestinalis tractusban, a GvHD a bőrben.
4)	A hypoalbuminaemiába beletartozik a vér csökkent albuminszintje, a hypoalbuminaemia.
5)	A hyperuricaemiába beletartozik a vér emelkedett húgysavsztintje, a hyperuricaemia.
6)	A hyperphosphataemiába beletartozik a foszfor emelkedett vérszintje, a hyperphosphataemia.
7)	A hyperferritinaemiába beletartozik a hyperferritinaemia, az emelkedett szérum ferritinszint.
8)	A deliriumba beletartozik az izgatottság, a delirium, a hallucinációk, a vizuális hallucinációk, az irritabilitás és a nyugtalanság.
9)	Az alvászavarokba beletartozik az insomnia, a rémálom és az alvászavar.
10)	A fejfájásba beletartozik a fejfájás és a migrén.
11)	Az encephalopathiába beletartozik az automatizmus, a kognitív rendellenesség, a zavart állapot, a csökkent tudatszint, a figyelemzavar, az encephalopathia, a lethargia, a memóriazavar, a mentális státusz megváltozása, a metabolikus encephalopathia, a somnolentia és a gondolkodási zavar. Az encephalopathia – más tünetek mellett – az immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás-szindróma (ICANS) domináns jellegzetessége.
12)	A szédülésbe beletartozik a szédülés, a presyncope és a syncope.
13)	A perifériás neuropathiába beletartozik a dysaesthesia, a hyperaesthesia, a hypaesthesia, a perifériás neuropathia, a paraesthesia és a perifériás szenzoros neuropathia.
14)	A tremorba beletartozik a dyskinesia és a tremor.
15)	A motoros dysfunctióba beletartozik az izomgörcs, az izomrángás, a myoclonus és a myopathia.
16)	A görcsrohamokba beletartozik a generalizált tónusos-klónusos görcsroham, a görcsroham és a status epilepticus.
17)	A beszédzavarokba beletartozik az aphasia, a dysarthria és a beszédzavar.

- 18) A neuralgiába beletartozik a neuralgia és az ischias.
- 19) Az ataxiába beletartozik az ataxia és a dysmetria.
- 20) A látászavarba beletartozik a homályos látás és a látászavar.
- 21) A tachycardiába beletartozik a sinus tachycardia, supraventricularis tachycardia, tachycardia.
- 22) A szívelégtelenségbe beletartozik a szívelégtelenség, a pangásos szívelégtelenség, a balkamrai dysfunctio és a jobbkamrai dysfunctio.
- 23) A vérzésbe beletartozik az analis vérzés, a vérhólyag, a vizeletben kimutatható vér, a vérzés a katéter behelyezésénél, a cerebralis vérzés, a kötőhártyavérzés, a contusio, a haemorrhagiás cystitis, a disszeminált intravascularis coagulatio, a duodenalis fekély vérzése, az ecchymosis, az epistaxis, a szemcontusio, a gastrointestinalis vérzés, az ínyvérzés, a haemarthrosis, a haematemesis, a haematochezia, a haematoma, a haematuria, a haemoptoe, az erős menstruációs vérzés, az injekció helyének haematómája, az intermenstrualis vérzés, a vastagbélvérzés, az ajakvérzés, a melaena, a szájvérzés, a nyálkahártyavérzés, az orális vérhólyag, a periorbitalis haematoma, a peritonealis vérzés, a petechiák, a garatvérzés, a beavatkozás utáni vérzés, a pulmonaris vérzés, a purpura, a rectalis vérzés, a retinavérzés, a haemorrhagia a stoma helyén, a subcutan haematoma, a subduralis haematoma, a subduralis haemorrhagia, a fogüregvérzés, a trachea haemorrhagiája, a traumás haematoma, a tumorvérzés, a felső gastrointestinalis vérzés és a vaginalis vérzés.
- 24) A hypotoniába beletartozik a hypotonia és az orthostaticus hypotonia.
- 25) A thrombosisba beletartozik a mélyvénás thrombosis, az embolia, a pulmonalis embolia, a thrombosis, a vena cava thrombosis és a vénás thrombosis.
- 26) A köhögésbe beletartozik a köhögés, a produktív köhögés és a felső légúti köhögés szindróma.
- 27) A dyspnoeba beletartozik az akut légzési elégtelenség, a dyspnoe, a terheléses dyspnoe, a respiratoricus distress és a légzési elégtelenség.
- 28) Az oropharyngealis fájdalomba beletartozik a szájfájdalom és az oropharyngealis fájdalom.
- 29) A tüdőoedemába beletartozik az akut tüdőoedema és a tüdőoedema.
- 30) A hasi fájdalomba beletartozik a hasi diszkomfort, a hasi fájdalom, a fájdalom a has alsó részén, a fájdalom a has felső részén és a gastrointestinalis fájdalom.
- 31) A bőrkiütésbe beletartozik a dermatitis, az acneiform dermatitis, a kontakt dermatitis, a bőrkiütés, a maculopapularis kiütés, a papularis bőrkiütés és a viszkető bőrkiütés.
- 32) A musculoskeletalis fájdalomba beletartozik a hátfájás, csontfájdalom, a bordaívtól a medecéig terjedő hasi-háti régió fájdalma, musculoskeletalis mellkasi fájdalom, musculoskeletalis fájdalom, a nyak fájdalma, nem szív eredetű mellkasi fájdalom.
- 33) Az akut vesekárosodásba beletartozik az akut vesekárosodás, az anuria, az azotaemia, a kóros kreatininszint a vérben, az emelkedett kreatininszint a vérben, az emelkedett karbamidszint a vérben, a veseelégtelenség, a renalis tubularis dysfunctio és a renalis tubularis necrosis.
- 34) A fáradtságba beletartozik a fáradtság és a rossz közérzet.
- 35) Az oedemába beletartozik az arcoedema, a folyadékretenció, a generalizált oedema, a hypervolaemia, a lokális oedema, a perifériás oedema, a periorbitalis oedema és a perifériás duzzanat.
- 36) A fájdalomba beletartozik a fájdalom és a végtagfájdalom.
- 37) Az emelkedett májenzimszintekbe beletartozik az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz, az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz, a vér emelkedett alkalikus foszfatáz-szintje, az emelkedett májenzimszint és az emelkedett transzaminázok.
- * A gyakoriság a laboratóriumi értékeken alapul. A betegeknél csak a vizsgálat megkezdése után megfigyelt legrosszabb fokozatot vették számításba.
- ** Ennek rövidítése az ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). A tünetek vagy jelek progresszívek lehetnek, és közéjük tartozhat az aphasia, a tudat megváltozott szintje, a kognitív készségek károsodása, a motoros gyengeség, a görcsrohamok és az agyi oedema.

A kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Cytokinfelszabadulási szindróma

A gyermek, serdülő és fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban (N = 212) cytokinfelszabadulási szindrómáról a betegek 75%-ánál számoltak be (ami 37%-uknál 3. vagy 4. fokozatú volt; 0,5%-uknál [1 betegnél] végzetes kimenetellel járt).

Egy diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegekkel végzett, folyamatban lévő klinikai vizsgálatban (N = 115) cytokinfelszabadulási szindrómát a betegek 57%-ánál jelentettek (amely 23%-uknál 3. vagy 4. fokozatú volt).

Az FL folyamatban lévő klinikai vizsgálatában (N = 97) a betegek 50%-ánál számoltak be cytokinfelszabadulási szindrómáról. 3. vagy 4. fokozatú eseményeket nem jelentettek.

A cytokinfelszabadulási szindróma súlyosságát a Penn skála szerint határozták meg a gyermek- és serdülőkorú, valamint fiatal felnőtt B-sejtes ALL és a DLBCL vizsgálataiban: 1. fokozatú: enyhe reakciók, támogató kezelést igénylő reakciók; 2. fokozatú: közepesen súlyos reakciók, intravénás kezeléseket igénylő reakciók; 3. fokozatú: súlyos reakciók, alacsony dóziszú vazopresszort vagy oxigénpótlást igénylő reakciók; 4. fokozatú: életveszélyes reakciók, nagy dóziszú vazopresszort vagy intubációt igénylő reakciók; 5. fokozatú: halál.

A cytokinfelszabadulási szindróma súlyosságát a Lee-féle kritériumok alapján határozták meg az FL vizsgálatában a következők szerint: 1. fokozatú: enyhe, tüneti kezelést igénylő reakciók; 2. fokozatú: mérsékelt beavatkozást, például kisáramlású oxigénpótlást vagy kis dóziszú vazopresszort igénylő reakciók; 3. fokozatú: agresszív beavatkozást, például nagyáramlású oxigénpótlást vagy nagy dóziszú vazopresszort igénylő reakciók; 4. fokozatú: életveszélyes, intubációt igénylő reakciók; 5. fokozatú: halál.

A cytokinfelszabadulási szindróma klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban és az 1. táblázatban.

Fertőzések és lázas neutropenia

A B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél súlyos fertőzés (3. és magasabb fokozatú), ami életveszélyes vagy végzetes kimenetelű is lehet, a betegek 36%-ánál alakult ki a Kymriah infúzió után. A teljes előfordulási gyakoriság (minden fokozat) 70% volt (nem specifikált 55%, vírusos 31%, bakteriális 24% és gombás 12%) (lásd 4.4 pont). A Kymriah infúziót követő 8 héten belül a betegek 41%-ánál észleltek valamilyen típusú fertőzést.

A diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegeknél súlyos fertőzés (3. és magasabb fokozatú), ami életveszélyes vagy végzetes kimenetelű is lehet, a betegek 34%-ánál alakult ki a Kymriah infúzió után. A teljes előfordulási gyakoriság (minden fokozat) 58% volt (nem specifikált 48%, bakteriális 15%, gombás 11% és vírusos 11%) (lásd 4.4 pont). Nyolc héten belül a betegek 37%-ánál észleltek valamilyen típusú fertőzést.

FL esetében a betegek 16%-ánál fordultak elő súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fertőzések. A teljes előfordulási gyakoriság (minden fokozat) 50% volt (nem specifikált 36%, vírusos 17%, bakteriális 6% és gombás 2%) (lásd 4.4 pont). A betegek 19%-ánál észleltek valamilyen típusú fertőzést 8 héten belül.

Súlyos lázas neutropeniát (3. vagy 4. fokozatú) a gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek 26%-ánál, a diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegek 17%-ánál és az FL-ben szenvedő betegek 12%-ánál figyeltek meg. A Kymriah infúzió előtti és utáni lázas neutropenia kezelését lásd a 4.4 pontban.

Tartós cytopeniák

A cytopeniák nagyon gyakoriak a korábbi kemoterápiák és a Kymriah-kezelés során

Az összes gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegnél kialakult 3. vagy 4. fokozatú cytopenia a Kymriah infúzió után valamikor. A laboratóriumi leletek alapján a Kymriah infúzió utáni 28. napig nem rendeződött, 3. és 4. fokozatú cytopeniák közé tartozott a csökkent fehérvérsejtszám (50%), neutrophilszám (56%), lymphocytaszám (43%) és thrombocytaszám (32%), valamint a csökkent hemoglobinszint (11%).

Az összes diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegnél kialakult 3. vagy 4. fokozatú cytopenia a Kymriah infúzió után valamikor. A 28. napig nem rendeződött 3. és 4. fokozatú cytopeniák közé tartozott laboratóriumi leletek alapján a csökkent thrombocytaszám (39%), lymphocytaszám (29%), a neutrophilszám (25%) és fehérvérsejtszám (21%), valamint a csökkent hemoglobinszint (14%).

Az FL-ben szenvedő felnőtt betegek 99%-ánál lépett fel 3. és 4. fokozatú cytopenia a Kymriah infúzió beadása után valamikor. A Kymriah infúzió beadása utáni 28. napig nem rendeződött 3. és 4. fokozatú cytopeniák közé tartozott laboratóriumi leletek alapján a csökkent lymphocytaszám (23%), a csökkent thrombocytaszám (17%), a csökkent neutrophilszám (16%) a csökkent fehérvérsejtszám (13%), valamint a csökkent hemoglobinszint (3%).

Neurológiai mellékhatások

A neurotoxikus események többsége az infúziót követő 8 héten belül jelentkezett, és átmeneti jellegű volt.

A gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknek súlyos neurológiai mellékhatások, köztük encephalopathia és/vagy delirium a betegek 32%-ánál jelentkeztek (10% volt 3. vagy 4. fokozatú) a Kymriah infúziót követő 8 héten belül. A diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegeknek az encephalopathia és/vagy a delirium a betegek 20%-ánál manifesztálódott (11% volt 3. vagy 4. fokozatú) a Kymriah infúziót követő 8 héten belül. FL esetében ezek a betegek 9%-ánál fordultak elő (1%-uknál 3. vagy 4. fokozatú) a Kymriah infúzió beadása utáni 8 héten belül. Az FL-ben szenvedő betegeknek fellépő neurotoxikus események közül immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) a betegek 4%-ánál fordult elő (1%-uknál 3. vagy 4. fokozatú), mindegyik esetben a Kymriah infúzió beadása utáni 8 héten belül.

Hypogammaglobulinaemia

A Kymriah-val r/r ALL miatt kezelt betegek 49%-ánál, r/r diffúz nagy B-sejtes lymphoma miatt kezelt betegek 17%-ánál és az r/r FL miatt kezelt betegek 17%-ánál hypogammaglobulinaemiáról számoltak be.

Azoknak a terhes nőknek, akik Kymriah-t kaptak, hypogammaglobulinaemiájuk lehet. A Kymriah-val kezelt anyák újszülöttjeinél az immunoglobulinszintet meg kell mérni.

Immunogenitás

Klinikai vizsgálatokban a tizagenlekleucel humoralis immunogenitását az anti-murin CAR19 antitestek (anti-mCAR19) szérumból történő meghatározásával mérték az alkalmazás előtt és után. Az ALL-ben szenvedő gyermek, serdülő és fiatal felnőtt betegek többsége (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), a felnőtt, diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegek többsége (C2201, 93,9%) és az FL-ben szenvedő felnőttek többsége (E2202, 66,0%) az adagolás előtt anti-mCAR19-pozitív volt.

Kezelés indukálta anti-mCAR19-antitesteket a gyermek, serdülő és fiatal felnőtt, ALL-ben szenvedő betegek (B2202) 40,5%-ánál, a felnőtt, DLBCL-ben szenvedő betegek 8,7%-ánál és az FL-ben szenvedő felnőttek 28,7%-ánál észleltek. A már meglévő és a kezelés indukálta antitestek nem jártak a klinikai válaszreakcióra gyakorolt hatással, és nem volt hatásuk a tizagenlekleucel expanziójára és perzisztenciájára. Nincs arra bizonyíték, hogy a már meglévő és a kezelés indukálta anti-mCAR19-antitestek jelenléte hatással lenne a Kymriah biztonságosságára vagy hatásosságára.

T-sejtes immunogenitási válaszreakciókat nem észleltek a gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben, a felnőtt r/r DLBCL-ben szenvedő betegeknél és FL-ben szenvedő felnőtt betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A tizagenlekleucel biztonságosságát r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő, 3 éves és idősebb gyermekek és serdülők körében 212 beteg részvételével tanulmányozták a B2202 pivotális vizsgálatban, továbbá a B2205J és a B2001X megerősítő vizsgálatokban, amelyekben a betegek többsége (81%) 18 évesnél fiatalabb volt (79-ből 65 fő a B2202 vizsgálatban, 64-ből 54 fő a B2205J vizsgálatban és 69-ből 52 fő a B2001X vizsgálatban). A gyermekek és serdülők körében fellépő mellékhatások gyakoriságát, típusát és súlyosságát az „A biztonságossági profil összefoglalása” c. rész, valamint a fenti 2. táblázat mutatja be.

A tizagenlekleucel biztonságosságát r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő, 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél a B2401 megfigyeléses vizsgálatban (n = 43) tanulmányozták, amelyben a biztonságosságról szerzett általános tapasztalatok összességükben megegyeztek a tizagenlekleucel ismert biztonságossági profiljával.

A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok

A következő nemkívánatos gyógyszerreakciókat a Kymriah forgalomba hozatalát követően gyűjtötték spontán esetjelentésekből, szakirodalmi esetekből, kiterjesztett hozzáférési programokból és a regisztrációs célú globális vizsgálatokon kívüli klinikai vizsgálatokból. Ezeket a reakciókat önkéntes alapon jelentették egy bizonytalan nagyságú populációból, emiatt nem mindig lehet megbízható becslést adni ezek gyakoriságáról, illetve ok-okozati összefüggést meghatározni a tizagenlekleucel expozíciójával.

Gyakoriság nem ismert: Anaphylaxiás reakció/infúzióval összefüggő reakció, neurotoxicitás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolást nem jelentettek.

Túladagolás esetén a potenciális kockázat a CRS – beleértve a súlyos CRS-t – kialakulásának megnövekedett valószínűsége. A szoros monitorozásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban, a CRS tüneteire és kezelésére vonatkozó információkat lásd a 4.4 pontban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XL04.

Hatásmechanizmus

A tizagenlekleucel egy autológ immunsejtes daganatellenes kezelés, ami a beteg saját T-sejtjeinek egy kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló transzgénnel történő újraprogramozása, hogy azok beazonosítsák és eliminálják a CD19-et expresszáló sejteket. A kiméra antigénreceptor (CAR) egy egyláncú murin antitestfragmentumból áll, ami felismeri a CD19-et, és fuzionál a 4-1BB (CD137) és CD3 zéta intracelluláris szignalizációs doménjeivel. A CD3 zéta komponens kritikus jelentőségű a T-sejt aktiváció beindítása és a daganatellenes aktivitás szempontjából, miközben a 4-1BB fokozza a tizagenlekleucel expanzióját és perzisztenciáját. A CD19-et expresszáló sejtekhez történő kötődéskor a CAR egy szignált közvetít, amely elősegíti a T-sejtek expanzióját és a tizagenlekleucel perzisztenciáját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Akut lymphoblastos leukaemia (ALL)

A relabáló vagy refrakter (r/r) B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek, serdülő, valamint legfeljebb 25 éves fiatal felnőtt betegeknek a Kymriah-kezelés biztonságosságát és hatásosságát összesen 203 betegnél értékelték egy pivotális (B2202, n=79) és két támogató (B2205J, n=64 és B2101J, n = 60) nyílt elrendezésű, egykaros, I/II. fázisú vizsgálatban. A vizsgálatba történő belépés előtt és alatt minden betegnél leukopheresissel anyagot gyűjtöttek, és azt fagyaszttva tartósították.

A r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek, serdülő és fiatal felnőtt betegekkel végzett pivotális B2202 vizsgálat (ELIANA) egy multicentrikus, egykaros, II. fázisú vizsgálat volt. A bevont 97 beteg közül 79 kapott Kymriah infúziót, míg 8 beteg esetében (8%) nem volt lehetséges a Kymriah gyártása. A vizsgálat Kymriah infúzió beadása előtt történő abbahagyásának okai közé tartozott a halál (n=7; 7%), illetve a mellékhatások kialakulása (n = 3; 3%) a Kymriah gyártási ideje alatt történő várakozás során. A vizsgálati követés medián időtartama (amely alatt a Kymriah infúzió beadásától a vizsgálat teljesítésének dátumáig, illetve az adatok lezárásának időpontja előtt bekövetkező lemorzsolódásig tartó időtartamot értették) 16,0 hónap volt (tartomány: 0,4–34,4). A Kymriah infúzió beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 24,2 hónap volt (tartomány: 4,5–35,1). A vizsgálat jelenleg is folyik.

A beválasztott és az infúziót kapott betegek főbb kiindulási adatait a 3. táblázat mutatja. A betegek többsége (69/79, 87%) áthidaló kezelést kapott, amíg a Kymriah-ra várakozott. A 79, Kymriah-t kapott beteg közül összesen 76 (96%) kapott még lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiát a beválogatás után, és a Kymriah egyszeri dózisának infúziója előtt (lásd 4.2 pont, lymphocytaszám-csökkentő kemoterápia).

3. táblázat: B2202 számú vizsgálat: Kiindulási adatok a bevont és az infúziót kapott betegek között

	Beválasztott betegek N = 97 n (%)	Infúziót kapott betegek N = 79 n (%)
Életkor (év)		
Átlag (standard deviáció)	12 (5,48)	12 (5,38)
Medián (minimum – maximum)	11 (3–27)	11 (3–24)
Életkor kategória (év) - n (%)		
< 10 év	40 (41,2)	32 (40,5)
≥ 10 év és < 18 év	40 (41,2)	33 (41,8)
≥ 18 év	17 (17,5)	14 (17,7)
Nem - n (%)		
Férfi	54 (55,7)	45 (57,0)
Nő	43 (44,3)	34 (43)
Betegség státusza - n (%)		
Primer refrakter ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Relabáló ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Megelőző összejt-transzplantáció - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primer refrakter: Soha nem volt morfológiailag komplett remisszió (CR) a vizsgálat előtt;		
² Relabáló: Legalább egy relapszus volt a vizsgálat előtt		

A hatásosságot független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee, IRC) állapította meg egyrészt az elsődleges végpont alapján, amely az infúzió beadását követő 3 hónapon belüli teljes terápiás válaszarány (ORR), mely magába foglalja a legjobb terápiás választ, mint teljes remissziót (CR) és a vérkép részleges rendeződésével járó teljes remissziót (CRi), másrészt a másodlagos végpontok alapján, úgymint a remisszió időtartama (DOR) és azon betegek aránya akik MRD-negatívvá váltak (minimal residual disease- MRD), azaz áramláscitometriai vizsgálat alapján az MRD < 0,01%. A vizsgálat hatásossági eredményeit lásd a 4. táblázatban. Az ORR az összes alcsoportban konzisztens volt. A Kymriah infúzió után CR-t/CRi-t elért 8 beteg (10,1%) haemopoeticusössejt-transzplantáción esett át, amíg remisszióban volt, akik közül 6 betegnél (7,6%) került sor a transzplantációra az infúziót követő első 6 hónapon belül, amíg remisszióban voltak. A Kymriah beadása kvalifikált Kymriah-ellátóhelyen, fekvő- és járóbeteg ellátás keretében történt.

4. táblázat: B2202 számú vizsgálat: A relabáló/refrakter B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) szenvedő gyermek, serdülő és fiatal felnőtt betegek hatásossági eredményei

Elsődleges végpont	Beválasztott betegek N = 97	Infúziót kapott betegek N = 79
Teljes remissziós ráta (ORR)^{1,2}, n (%) 95%-os CI	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)
Legfontosabb másodlagos végpont	N = 97	N = 79
CR vagy CRi, MRD-negatív csontvelővel ^{5,6} , n (%) 95%-os CI	64 (66,0) (55,7; 75,3) P < 0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) P < 0,0001
A remisszió időtartama (DOR)⁷	N = 65	N = 65
Az eseménymentesség valószínűsége a 12. hónapban (%)	66,3	66,3
Az eseménymentesség valószínűsége a 18. hónapban (%)	66,3	66,3
Medián (hónapok) (95%-os CI)	Nem érték el (20,0, NB ⁹)	Nem érték el (20,0, NB)
További másodlagos végpont	N = 97	N = 79
Teljes túlélés (OS) ⁸		
A túlélés valószínűsége a 12. hónapban (%)	69,8	76,4
A túlélés valószínűsége a 24. hónapban (%)	56,9	66,3
Medián (hónap) (95%-os CI)	Nem érték el (19,4, NB)	Nem érték el (28,2, NB)
¹	Ehhez az szükséges, hogy a remissziós státusz a relapszusra utaló, klinikai bizonyíték nélkül legalább 28 napig fennmaradjon.	
²	Nominális egyoldalas, egzakt p-érték, ami a H0-n alapul: ORR ≤ 20% vs. Ha: ORR > 20%	
³	CR (teljes remisszió) a definíciója szerint a blaszt < 5% a csontvelőben, a keringő blasztok száma a vérben < 1% kell legyen, nincs extramedulláris érintettségre utaló bizonyíték, és a perifériás vérkép teljes rendeződése (thrombocytaszám > 100 000/mikroliter és az abszolút neutrophilszám [ANC] > 1000/mikroliter) vérátömlesztés nélkül.	
⁴	CRi (a vérkép inkomplett rendeződésével járó teljes remisszió) a definíciója szerint a blaszt < 5% a csontvelőben, a vérben keringő blasztok aránya < 1%, nincs extramedulláris érintettségre utaló bizonyíték, a perifériás vérkép teljes rendeződése nélkül, vérátömlesztés mellett vagy anélkül.	
⁵	MRD- (minimal residual disease – minimális reziduális betegség) negativitás a definíciója szerint akkor volt, ha a flow cytometriával mért MRD < 0,01%.	
⁶	Nominális egyoldalas, egzakt p-érték, ami a H0-n alapul: Az MRD-negatív remisszió aránya ≤ 15% vs. Ha: > 15%.	
⁷	A remisszió időtartama (DOR) a definíciója szerint a CR vagy a CRi megjelenése óta a relapszusig vagy az alapbetegség miatti halálozásig eltelt időtartam, amelyik hamarabb bekövetkezik (N = 65).	
⁸	Az OS a meghatározása szerint a Kymriah infúzió dátumától a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő az infúziót kapott betegeknél, és a beválogatás dátumától a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő a beválogatott betegeknél.	
⁹	Nem becsülhető.	

Az egészségi állapottal összefüggő életminőséget (HRQoL) a PedsQL és az EQ-5D kérdőívek kitöltésével értékelték a 8 éves és annál idősebb betegeknél (n = 61). A kezelésre reagáló betegek (n = 51) között a PedsQL összpontszámában a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos változás (SD) a 3. hónapban 13,1 (13,45), a 6. hónapban 15,4 (16,81), és a 12. hónapban 25,0 (19,09) volt, és az EQ-5D VAS pontszámában a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos változás a 3. hónapban 16,0 (16,45), a 6. hónapban 15,3 (18,33), és a 12. hónapban 21,7 (17,14) volt, jelezve a Kymriah infúzió után, az általános klinikai állapotban bekövetkező jelentős javulást.

A B2205J (ENSIGN) támogató vizsgálat egy r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek, serdülő és fiatal felnőttek körében végzett multicentrikus, egykaros, II. fázisú vizsgálat volt. A vizsgálat elrendezése hasonló volt a B2202 pivotális vizsgálatához, és hasonló betegpopulációkat választottak be. A két vizsgálat közötti fő különbség az ORR elsődleges hatásossági végpont meghatározása volt, amelyet a B2205J vizsgálatban a Kymriah infúzió beadása után 6 hónapon belül, míg a pivotális vizsgálatban 3 hónapon belül mértek meg. A 75 bevásárolt beteg közül 64-en kaptak Kymriah infúziót; 5 beteg (6,7%) számára nem lehetett előállítani a Kymriah-t, 6 beteg (8,0%) pedig meghalt a Kymriah előállítására várva a klinikai vizsgálat során. A vizsgálati követés medián időtartama (amely alatt a Kymriah infúzió beadásától a vizsgálat teljesítésének dátumáig, illetve az adatok lezárásának időpontja előtt bekövetkező lemorzsolódásig tartó időtartamot értették) a záró elemzések során 12,2 hónap volt (tartomány: 0,4–49,3). A Kymriah infúzió beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 31,7 hónap volt (tartomány: 17,6–56,0).

Az infúzióval kezelt betegek medián életkora 12,5 év volt (tartomány: 3–25), 34 fő (53,1%) volt leány és 30 fő (46,9%) volt fiú, 10,9%-nál állt fenn primer refrakter betegség, 89,1%-nál állt fenn relabáló betegség, valamint a betegek 43,8%-ánál végeztek korábban már legalább egyszer haemopoeticus-össejt-transzplantációt. A kiindulási betegségjellemzők hasonlóak voltak a bevásárolt betegek körében az életkor (medián életkor: 13,0 év, tartomány: 3–25), a nemek aránya (46,7% leány és 53,3% fiú), az elsődleges refrakter státusz (10,7%) és a transzplantációs előzmények (42,7%) tekintetében. Az infúziót kapott betegek többsége (57/64, 89,1%) áthidaló kemoterápiát kapott, amíg a Kymriah-ra várakozott. A Kymriah infúziót kapott összesen 64 beteg közül 60 fő (93,8%) részesült lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiában is a bevásárolás után, a Kymriah egyszeri dózisának beadása előtt.

A hatásosságot a következőkkel határozták meg: az ORR mint elsődleges végpont – amely magába foglalta a legjobb teljes választ, mint az infúzió beadása utáni 6 hónapon belül legalább 28 napig fennmaradó CR vagy CRi, az IRC értékelése szerint –, valamint a másodlagos végpontok, köztük a DOR, az MRD-negatív betegségstátusszal CR-t vagy CRi-t elérő betegek aránya, valamint az OS. Az infúziót kapott betegek körében 45 betegnél (70,3%) igazoltak ORR-t (59,4% CR és 10,9% CRi). CR/CRi-t és MRD-negatív csontvelőt 43 betegnél (67,2%) jelentették. A medián DOR-t nem érték el, a 12 hónap utáni eseménymentesség valószínűsége 70,5% volt. A 24 hónapos túlélés valószínűsége 54,7%, és a medián OS becsült értéke 29,9 hónap volt (95%-os CI: 15,1, 42,4). Az OS eredményeit egy frissített OS-elemzés is megerősítette (vagyis a medián OS 29,9 hónap volt [95%-os CI: 15,2, NB] úgy, hogy a betegek 57,6% valószínűséggel megélték a 24. hónapot; az OS medián követési ideje 25,9 hónap volt), amelyben egy különálló hosszú távú követéses vizsgálatba átléptetett betegeket vettek figyelembe. A Kymriah infúzió után CR-t/CRi-t elért 7 betegnél (10,9%) került sor haemopoeticusössejt-transzplantációra a vizsgálat során, amíg remisszióban voltak, közülük 5 betegnél (7,8%) került sor a transzplantációra az infúziót követő első 6 hónapon belül. A bevásárolt betegek (n = 75) vonatkozó hatásossági eredmények alapján az ORR 60,0% (50,7% CR és 9,3% CRi; 57,3%-nál volt MRD-negatív a csontvelő) volt. A kapott átlagos túlélés a bevásárolt populációban összhangban van az infúziót kapott populációval.

Különleges betegcsoportok

Az életkor szerinti alcsoportoknál a hatásosságban vagy a biztonságosságban nem tapasztaltak különbségeket.

Aktív, központi idegrendszeri leukaemiában szenvedő betegek

A B2101J vizsgálatba bevont, aktív központi idegrendszeri leukaemiában (vagyis CNS-3) szenvedő négy beteg közül háromnál észleltek cytokinfelszabadulási szindrómát (2–4. fokozatú) és átmeneti neurológiai eltéréseket (1–3. fokozatú), amelyek az infúziót követő 1–3 hónapban megszűntek. Egy beteg meghalt a betegség progressziója következtében, a három másik beteg teljes remissziót vagy a vérkép inkomplett rendeződésével járó teljes remissziót ért el, és az infúzió után 1,5–2 évvel is életben volt.

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)

A Kymriah-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a relapszáló vagy refrakter (r/r), diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő, olyan felnőtt betegeknél értékelték egy nyílt elrendezésű, pivotális, egykaros vizsgálatban, akik ≥ 2 vonal kemoterápiát kaptak, a rituximabot és az antraciklint is beleértve, vagy akik egy autológ haemopoeticusőssejt-transzplantációt (HSCT) követően relabáltak. Nem válogattak be a C2201 vizsgálatba T-sejtben gazdag/histiocytában gazdag B-sejt lymphomás (THRBLCL), primer cutan nagy B-sejtes lymphomás, primer mediastinális B-sejtes lymphomás (PMBLCL), időskori EBV-pozitív DLBCL-ben szenvedő, Richter transzformációs és Burkitt lymphomás betegeket.

A pivotális C2201 vizsgálat (JULIET) egy multicentrikus, egykaros, II. fázisú vizsgálat volt, amit relabáló vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő, felnőtt beteggel végeztek. A 167 beválogatott beteg közül 115 beteg kapott Kymriah infúziót. A betegek körülbelül 31%-a abbahagyta a vizsgálatot a Kymriah infúzió beadása előtt. Tizenhárom beteg esetében (8%) a Kymriah-t nem lehetett előállítani. A vizsgálat Kymriah infúzió alkalmazása előtti abbahagyásának további okai közé tartozott a halál ($n = 16$; 10%), az orvos döntése/primer betegség progressziója ($n = 16$; 10%), a beteg döntése ($n = 2$; 1%), a vizsgálati tervtől való eltérés ($n = 1$; 1%) vagy mellékhatások kialakulása ($n = 4$; 2%) a Kymriah előállítására való várakozás közben. A vizsgálati követés medián időtartama (amely alatt a Kymriah infúzió beadásától a vizsgálat teljesítésének dátumáig, illetve az adatok lezárásának időpontja előtt bekövetkező lemorzsolódásig tartó időtartamot értették) 7,7 hónap volt (tartomány: 0,4–50,0). A Kymriah infúzió beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 40,3 hónap volt (tartomány: 24,0–52,6). A vizsgálat még folyamatban van.

A beválasztott és az infúziót kapott betegek főbb kiindulási adatait az 5. táblázat mutatja. A vizsgálatba történő belépés előtt és alatt minden betegnél leukapheresissel kezdő anyagot gyűjtöttek, és azt fagyasztva tartósították. A betegek többsége (103/115, 90%) kapott „áthidaló” kezelést a betegség stabilizálása céljából. Az áthidaló kezelés típusát és időtartamát a kezelőorvos határozta meg. A 115 beteg közül 107 (93%) részesült lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiában a Kymriah infúzió beadása előtt. A Kymriah-t intravénás infúzióként egyszeri dózisban alkalmazták ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-pozitív életképes T-sejt) kvalifikált Kymriah-ellátóhelyen, fekvőbeteg- és járóbeteg-ellátás keretében.

5. táblázat: C2201 számú vizsgálat: Kiindulási adatok a bevont és az infúziót kapott betegek között

	Beválasztott betegek N = 167 n (%)	Infúziót kapott betegek N = 115 n (%)
Életkor (év)		
Átlag (standard deviáció)	56 (12,9)	54 (13,1)
Medián (minimum – maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Életkor kategória (év) - n (%)		
< 65 év	120 (71,9)	89 (77,4)
≥ 65 év	47 (28,1)	26 (22,6)
Nem - n (%)		
Férfi	105 (62,9)	71 (61,7)
Nő	62 (37,1)	44 (38,3)
Megelőző őssejt transzplantáció (stem cell transplant; [SCT]) előtt - n (%)		
Nem	93 (55,7)	59 (51,3)
Igen	74 (44,3)	56 (48,7)
III/IV, stádiumú betegség a vizsgálatba való belépéskor - n (%)		
Nem	36 (21,6)	27 (23,5)
Igen	131 (78,4)	88 (76,5)
Előzetes daganatellenes kezelések száma – 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)
Betegség státusza - n (%)		
Refrakter a kezelés utolsó vonalában	98 (58,7)	63 (54,8)
Relabáló a kezelés utolsó vonalában	69 (41,3)	52 (45,2)

A Kymriah hatásosságát elsődleges végpontként a legjobb teljes terápiás válaszarány (ORR) meghatározásával értékelték, amelybe beletartozott a teljes remisszió (CR) és a részleges remisszió (PR), amit a független felülvizsgáló bizottság (IRC) értékelése alapján határoztak meg, valamint értékelték másodlagos végpontokat is, amelyek közé tartozott a válaszreakció időtartama (6. táblázat).

6. táblázat: C2201-vizsgálat: Relabáló vagy refrakter, diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek hatásossági eredményei, két vagy több szisztémás kezelési vonal után

	Beválogatott betegek N = 167	Infúziót kapott betegek N = 115
Elsődleges végpont¹	N = 147	N = 99
Teljes terápiás válaszarány (ORR) (CR+PR)², n (%) 95%-os CI	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Válaszadás a 3. hónapban	N = 147	N = 99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Válaszadás a 6. hónapban	N = 147	N = 99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
A válaszreakció időtartama (DOR)³	N = 54	N = 54
Medián (hónapok) (95%-os CI)	Nem érték el (10,0, NB ⁵)	Nem érték el (10,0, NB ⁵)
A relapszus mentesség %-os valószínűsége a 12. hónapban	63,4	63,4
A relapszus mentesség %-os valószínűsége a 18. hónapban	63,4	63,4
A relapszus mentesség %-os valószínűsége a 24. hónapban	60,8	60,8
A relapszus mentesség %-os valószínűsége a 30. hónapban	60,8	60,8
További másodlagos végpontok	N = 167	N = 115
Teljes túlélés (OS)⁴		
A túlélés %-os valószínűsége a 12. hónapban	41,0	48,2
A túlélés %-os valószínűsége a 24. hónapban	33,3	40,4
A túlélés %-os valószínűsége a 36. hónapban	29,0	36,2
Medián (hónapok) (95%-os CI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹ Az elsődleges végpontot az összes olyan betegnél elemezték, akik számára a Kymriah-t a Novartis USA-beli gyárában állították elő.		
² A teljes terápiás válaszarány (overall response rate - ORR) azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a teljes remisszióból (complete response - CR) vagy a részleges remisszióból (partial response - PR) álló legjobb teljes válaszadás (best overall response - BOR) a luganói válaszadási kritériumokon alapul (Cheson 2014); az infúziót nem kapott betegeket a „BOR = nem ismert”) (vagyis non-responder) kategóriába sorolták.		
³ A DOR meghatározása szerint a CR vagy PR elérésétől a relapszusig vagy a DLBCL miatt bekövetkező halálozásig eltelt idő, amelyik előbb bekövetkezik.		
⁴ Az OS meghatározása szerint a Kymriah infúzió dátumától a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő (N = 115), és a beválogatás dátumától a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő a beválogatott betegeknél (N = 167).		
⁵ Nem becsülhető.		

A CR-t elért 41 beteg közül 16-nál kiinduláskor a betegség általános válasza PR volt, amely idővel CR-ré javult; a betegek többsége (13/16) elérte a PR CR-ré alakulását a tizagenlekleucel infúzió beadása után 6 hónapon belül. Az ORR konzisztens volt az alcsoportokban.

Follicularis lymphoma (FL)

A relabált vagy refrakter (r/r) follicularis lymphomában (FL) szenvedő felnőtt betegeknek alkalmazott Kymriah-kezelés biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykaros II. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (E2202, N = 97).

Az E2202 (ELARA) pivotális vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik refrakterek voltak vagy 6 hónapon belül relabáltak egy második vonalbeli vagy későbbi szisztémás kezelés (beleértve egy anti-CD20 antitestet és egy alkilálószer) teljesítése után, relabáltak a legalább két vonalbeli terápiát követően alkalmazott anti-CD20 antitest fenntartó kezelés során vagy annak teljesítése után 6 hónapon belül, vagy pedig relabáltak autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációt (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) követően. A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél aktív vagy súlyos fertőzés, transzformált lymphoma vagy egyéb agresszív lymphoma (beleértve a 3b. fokozatú FL-ben szenvedő betegeket) állt fenn, akik korábban allogén HSCT-ben részesültek, illetve akiknek a betegségük aktív központi idegrendszeri érintettséggel járt.

A bevásárolt és leukapheresisen átesett 98 beteg közül 97-en kaptak Kymriah infúziót. Egy beteg már az infúzió beadása előtt teljes választ ért el, feltehetőleg a legutóbbi kezelése következtében, akit így az orvos döntése alapján kiléptettek a vizsgálatból az infúzió beadása előtt. Mindegyik beteg esetében rendelkezésre álltak a vizsgálatba belépés előtt vagy alatt gyűjtött és lefagyasztott leukapheresis-termékek. Minden bevásárolt betegnek rendelkezésére bocsátották a Kymriah-t. A vizsgálati követés medián időtartama (amely alatt a Kymriah beadásától a vizsgálat teljesítésének dátumáig, illetve az adatok lezárásának időpontja előtt bekövetkező lemorzsolódásig tartó időtartamot értették) 18,6 hónap volt (tartomány: 1,8–29,9). A Kymriah infúzió beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 20,8 hónap volt (tartomány: 14,4–29,9). A vizsgálat jelenleg is folyik.

A Kymriah-t kapott 97 beteg közül 94 főnél állapított meg mérhető betegséget kiinduláskor a független felülvizsgáló bizottság (IRC), és ők alkották a hatásossági elemzési populációt (efficacy analysis set, EAS).

A bevásárolt populáció és az EAS kulcsfontosságú kiindulási adatait a 7. táblázat ismerteti. A betegek körülbelül fele (44/94; 47%) részesült áthidaló kezelésben a betegség stabilizálásra a leukapheresis és a Kymriah beadása között, továbbá mindegyik beteg kapott lymphocytaszám-csökkentő kemoterápiát. Minden infúzióval kezelt beteg egy adagos intravénás infúzió formájában kapott Kymriah-t minősített ellátóhelyen, fekvő- vagy járóbeteg-ellátás (18%) keretében.

7. táblázat: E2202 vizsgálat: A beválasztott és az EAS-betegpopulációk kiindulási adatai

	Beválasztott N = 98 n (%)	EAS* N = 94 n (%)
Életkor (év)		
Átlag (standard deviáció)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Medián (minimum – maximum)	57,5 (29–73)	57,0 (29–73)
Korcsoport (év) – n (%)		
< 65 év	74 (75,5)	70 (74,5)
≥ 65 év	24 (24,5)	24 (25,5)
Nem – n (%)		
Férfi	65 (66,3)	64 (68,1)
Nő	33 (33,7)	30 (31,9)
III/IV. stádiumú betegség a vizsgálatba belépéskor – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Magas FLIPI pontszám¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Nagy tumortömeggel járó betegség kiinduláskor² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Korábban alkalmazott daganatellenes kezelések száma – 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)
Medián (minimum – maximum)	4,0 (2,0–13,0)	4,0 (2,0–13,0)
A betegség státusza – n (%)		
Refrakter a kezelés utolsó vonalában	76 (77,6)	74 (78,7)
Relabáló a kezelés utolsó vonalában	17 (17,3)	17 (18,1)
Kétszeresen refrakter³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
A betegség progressziója 24 hónapon belül (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Korábbi haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Korábbi PI3K-gátló – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Azok az infúzióban részesült betegek, akiknél mérhető betegséget állapított meg kiinduláskor a független felülvizsgáló bizottság (IRC) és részei voltak a hatásossági elemzési populációnak.		
¹ A FLIPI 5 megjelölt prognosztikai tényezőből áll össze és a fennálló prognosztikai tényezők számának összegét jelenti; alacsony: 0-1 kritérium teljesül; közepes: 2 kritérium teljesül; magas: 3 vagy több teljesül.		
² A nagy tumortömeggel járó betegség az IRC meghatározása szerint olyan nodalis vagy extranodalis tumortömeg, amely képalkotó eljárással nyert felvételen látható, és amelynek átmérője > 7 cm, vagy amelynél legalább 3, egyenként > 3 cm átmérőjű nodalis terület érintett.		
³ Kétszeresen refrakter állapotúnak tekintik azokat a betegeket, akik nem reagáltak vagy akik relabáltak anti-CD20- és alkilálószerekkel végzett bármilyen kezelést követő 6 hónapon belül.		
⁴ POD24: olyan betegek, akik primer refrakter betegséggel érintettek vagy betegségprogressziót tapasztalnak az elsővonalbeli anti-CD20 monoklonális antitest- (mAb) tartalmú kezelés elkezdését követő 24 hónapon belül.		

A hatásosságot az infúzió megkezdésétől a betegség progressziójáig vagy új terápia megkezdéséig a komplett terápiás válaszadók aránya (CRR) elsődleges végponttal értékelték. A CRR-t az IRC határozta meg a luganói besorolási kritériumok alapján (Cheson 2014). Másodlagos végpontok voltak a teljes terápiás válaszarány (ORR), a válasz időtartama (DOR), a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS). A beválasztástól az infúzióig eltelt idő mediánja 46 nap volt (tartomány: 23–127). A betegség első értékelését 3 hónappal az infúzió beadása utánra ütemezték.

8. táblázat: E2202 vizsgálat: Hatásossági eredmények legalább két vonalbeli kezelés után relabált vagy refrakter follicularis lymphomában (FL) szenvedő felnőtteknél

	Beválasztott betegek N = 98	EAS betegek* N = 94
Komplett terápiás válaszadók aránya (CRR)¹ IRC szerint		
n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
95%-os CI	(58,2; 77,4)	(58,8; 78,3)
Teljes terápiás válaszarány (ORR)² IRC szerint		
n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
A válasz időtartama (DOR)³ IRC szerint	N = 84	N = 81
Medián (hónapok) (95%-os CI)	NB (20,9; NB)	NB (15,6; NB)
Eseménymentesség %-os valószínűsége a 9. hónapban (95%-os CI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
CI = konfidenciaintervallum, NB = nem becsülhető		
* Azok az infúzióban részesült betegek, akiknél mérhető betegséget állapított meg kiinduláskor a független felülvizsgáló bizottság (IRC) és részei voltak a hatásossági elemzési populációnak.		
¹ Az elsődleges végpont a luganói válaszadási kritériumok alapján meghatározott CRR volt (Cheson 2014), és a teljes válasz (CR) legjobb teljes válaszát (BOR) elérő betegek arányaként határozták meg. Az infúziót nem kapott beteg választ nem adónak tekintették.		
² Az ORR alatt azon betegek arányát értették, akiknél rendelkezésre állt a CR legjobb teljes válasza, vagy részleges válasz (PR). Az infúziót nem kapott beteg választ nem adónak tekintették.		
³ A DOR alatt a CR vagy PR elérésétől a relapszusig vagy az FL okozta halál (amelyik hamarabb bekövetkezik) eltelt időt értették.		

Minden válaszadó elérte az első választ (CR vagy PR) az infúzió beadása utáni első betegségfelmérésén, 3 hónap elteltével. A végül CR-t elérő 65 beteg közül 15 betegnél (16%) kezdetben PR lépett fel. A betegek többségénél az infúzió utáni 6 hónap során alakult át a PR CR-ré. Egyetlen Kymriah infúziót kapott betegnél sem került sor transzplantációra addig, amíg fennállt náluk a válasz (CR vagy PR).

Annak valószínűsége, hogy egy betegnél ≥ 9 hónapig fennmaradjon a válasz (DOR) 76% volt (95%-os CI: 64,9; 84,3), míg annak valószínűsége, hogy egy CR-t elért betegnél ≥ 9 hónapig fennmaradjon a válasz, 87% volt (95%-os CI: 75,6; 93,3).

Az alsoportelemzések általánosságban konzisztens CRR-t igazoltak valamennyi alcsoportban, beleértve a következő nagy kockázatú prognosztikai alcsoportokat: magas FLIPI pontszám (63%-os CRR), korábbi HSCT (66%-os CRR), POD24 (59%-os CRR) és kétszeresen refrakter státusz (66%-os CRR).

Különleges betegcsoportok

Nincs elegendő adat annak meghatározására, hogy van-e bármilyen, a hatásosságban és a biztonságosságban megmutatkozó különbség a különböző életkor alcsoportok között, noha a kedvező klinikai hatás és a biztonságossággal kapcsolatosan szerzett tapasztalat a diffúz, nagy B-sejtes lymphomában és FL-ben szenvedő, 65 évesnél idősebb betegeknél (a vizsgálati populáció 23%-a DLBCL esetén és 24,7%-a FL esetén) hasonló volt a teljes populációban tapasztaltakhoz.

Gyermekek és serdülők

B2401 vizsgálat

B2401 címmel megfigyeléses vizsgálatot végeztek hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatok gyűjtésére tizagenlekleucel-infúzióval kezelt betegek körében a nemzetközi vértranszfúziós és csontvelőtranszplantációs kutatási centrum (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR), valamint az európai vértranszfúziós és csontvelőtranszplantációs társaság (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) regisztereiben. A vizsgálatban 617 (CIBMTR: 570 fő, EBMT: 47 fő), az adatok lezárásának időpontjában gyermek és serdülő korú, illetve fiatal felnőtt korú, r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő beteg szerepelt. A Kymriah előállítható volt a 3 évesnél fiatalabb és alacsony testtömegű betegek számára; az infúzió beadásának idején 43 beteg (CIBMTR: 40 fő, EBMT: 3 fő) volt 3 évesnél fiatalabb. A Kymriah infúzió beadásától az r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek és serdülő korú, valamint fiatal felnőtt betegek adatai lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 11,8 hónap volt a CIBMTR regiszterében és 9,0 hónap az EBMT regiszterében.

A hatásossági populációba tartozó, 3 évesnél fiatalabb betegek (n=33) körében 26 betegnél (78,8%) számoltak be CR-ről (beleértve a CRi-t) legjobb teljes válaszként (95%-os CI: 61,1; 91,0), és mind a 15 CR-ben levő (a CRi-t is ideértve) és MRD-re vonatkozóan jelentett adattal rendelkező beteg MRD-re negatív volt a követés során. A DOR becsült aránya a 12. hónapban 62,7% volt (95%-os CI: 35,0; 81,3).

Az r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő, 3 évesnél fiatalabb betegek körében a biztonságosságról szerzett általános tapasztalatok összességükben megegyeztek a tizagenlekleucel ismert biztonságossági profiljával.

C2202 vizsgálat

Tizagenlekleucel-infúzióval végeztek egy II. fázisú vizsgálatot (C2202, BIANCA) 33 gyermekkorú és fiatal felnőtt beteggel, akiknél refrakter, érett B-sejtes non-Hodgkin lymphoma (NHL) állt fenn. A tizagenlekleucel-infúziót kapott 33 beteg közül 28 betegnél (24 beteg 3–17 éves, 4 beteg pedig 20–22 éves volt) állt fenn mérhető betegség az infúzió beadása előtt, és ők alkották a hatásossági elemzési populációt (EAS).

Az EAS-ba Burkitt-lymphomás (n=15), diffúz nagy B-sejtes lymphomás (n = 8), elsődleges mediastinalis B-sejtes lymphomás (n=3), szürkezóna-lymphomás (n=1), valamint MYC és BCL2 génátrendeződéssel járó agresszív („high-grade”) B-sejtes lymphomás (n = 1) betegek tartoztak. Ezen betegek körében a medián életkor 14,0 év volt (tartomány: 3–22), 9 fő (32,1%) volt lány/nő, 19 fő (67,9%) pedig fiú/férfi volt. Az előző kezelések medián száma 1 volt (tartomány: 1–3), a betegek 17,9%-ánál végeztek korábban egy haemopoeticusőssejt-transzplantációt. Egy kivételével az összes beteg (96,4%) kapott áthidaló kemoterápiát, amíg a tizagenlekleucelre várakozott. A betegek a gyermek- és serdülőkorú ALL indikációjában engedélyezett dózisban kapták a tizagenlekleucelt.

Az EAS eredményei 32,1%-os ORR-t (95%-os CI: 15,9; 52,4) igazoltak 7,1%-os CR mellett. Az alcsoportelemzések alacsonyabb ORR-t jeleztek Burkitt-lymphomás betegeknél (20%, 95%-os CI: 4,3; 48,1), mint a diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegeknél (37,5%, 95%-os CI: 8,5; 75,5) vagy a vizsgálatban szereplő egyéb diagnózisok esetében (60,0%, 95%-os CI: 14,7; 94,7).

A C2202 vizsgálatban a tizagenlekleucel-infúziót kapott, CD19+ r/r érett B-sejtes NHL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú, valamint fiatal felnőtt betegeknél megfigyelt általános biztonságossági tapasztalatok összhangban voltak a tizagenlekleucel ismert biztonságossági profiljával. Nem észleltek új gyógyszerbiztonsági szignálokat.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Kymriah vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően B-sejtes lymphoblastos lymphoma esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Kymriah gyermek, serdülő és fiatal felnőtt r/r B-sejtes ALL-ben, r/r DLBCL-ben és r/r FL-ben szenvedő betegeknek történő infúziója után a tizagenlekleucel típusosan egy kezdeti, gyors expanziót mutatott, amit egy lassabb, bi-exponenciális csökkenés követett. A résztvevők közötti nagyfokú variabilitás összefüggésben állt az *in vivo* expozíció mérőszámaival (AUC_{0-28d} és C_{max}) valamennyi indikációban.

Sejtkinetikai jellemzők gyermek, serdülő és fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél

A tizagenlekleucel sejtkinetikai paramétereinek összefoglalását gyermek, serdülő és fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél az alábbi, 9. táblázat mutatja. A maximális expanzió (C_{max}) kvantitatív polimeráz láncreakcióval (qPCR) mérve megközelítőleg 1,6-szer magasabb volt a CR/CRi betegeknél (n=103), mint a non-reszponder (NR) betegeknél (n=10). Késleltetett vagy kisebb mértékű expanziót figyeltek meg az NR-betegeknél (N=12) a CR/CRi betegekkal összehasonlítva (N=105).

9. táblázat: A tizagenlekleucel sejtkinetikai paramétere a r/r B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek, serdülő és fiatal felnőtt betegeknél (B2202 és B2205J vizsgálat)

Paraméter	A statisztikai jellemzők összefoglalása	Kezelésre reagáló betegek (CR/CRi) N = 105	Kezelésre nem reagáló betegek (NR) N = 12
C_{max} (kópia/mikrogramm)	Geometriai átlag (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
t_{max}^{\ddagger} (nap)	Medián [min; max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kópia/mikrogramm*nap)	Geometriai átlag (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$t_{1/2}$ (nap)	Geometriai átlag (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
t_{last}	Medián [min; max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Sejtkinetikai jellemzők felnőtt, DLBCL-ben szenvedő betegeknél

A tizagenlekleucel DLBCL-ben szenvedő betegeknél észlelt sejtkinetikai paramétereinek összefoglalását az alábbi, 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: A tizagenlekleucel sejtkinetikai paramétere a r/r DLBCL-ben szenvedő betegeknél

Paraméter	A statisztikai jellemzők összefoglalása	Kezelésre reagáló betegek (CR és PR) N=43	Kezelésre nem reagáló betegek (SD/PD/Nem ismert) N=72
C_{max} (kópia/mikrogramm)	Geometriai átlag (CV%), n	5840 (254,3), 43	5460 (326,89), 65
t_{max} (nap)	Medián [min; max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC_{0-28d} (kópia/mikrogramm*nap)	Geometriai átlag (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
$t_{1/2}$ (nap)	Geometriai átlag (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
t_{last}	Medián [min; max], n	551[17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Sejtkinetikai jellemzők FL-ben szenvedő betegeknél

Az alábbi 11. táblázat összefoglalja az FL-ben szenvedő betegeknél alkalmazott tizagenlekleucel sejtkinetikai paramétereit BOR szerint.

A kezelésre reagálók AUC_{0-28d}-értékének geometriai átlaga 2,9-szer magasabb volt a nem reagálók értékénél, míg a C_{max} geometriai átlagértéke 2,1-szer magasabb volt a kezelésre reagálóknál, mint a nem reagálóknál.

11. táblázat: A tizagenlekleucel sejtkinetikai paramétereit r/r FL-ben szenvedő betegeknél

Paraméter	A statisztikai jellemzők összefoglalása	Kezelésre reagáló betegek (CR és PR) N=81	Kezelésre nem reagáló betegek (SD/PD) N=12
C _{max} (kópia/mikrogramm)	Geometriai átlag (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
t _{max} (nap)	Medián [min; max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC _{0-28d} (kópia/mikrogramm*nap)	Geometriai átlag (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
t _{1/2} (nap)	Geometriai átlag (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
t _{last} (nap)	Medián [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biológiai eloszlás

A gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél kimutatták, hogy a tizagenlekleucel 2 évnél is hosszabb ideig jelen van a vérben és a csontvelőben is. A tizagenlekleucel vér és csontvelő közti megoszlása a 28. napon a csontvelőben a vérben lévő 47,2%-a volt, miközben a 3. hónapban és a 6. hónapban ez sorrendben 68,3% és 69% volt (B2202 és B2205J vizsgálat). A tizagenlekleucel bejut még és akár 1 évig is perzisztál a cerebrospinalis folyadékban a gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt, B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél (B2101J vizsgálat).

A DLBCL-ben szenvedő, felnőtt betegeknél kimutatták (C2201 vizsgálat), hogy a tizagenlekleucel akár 3 évig is jelen volt a perifériás vérben, és akár 9 hónapig a csontvelőben a teljes remissziót mutató betegeknél. A vér és csontvelő közti megoszlás tekintetében a vérben lévő mennyiség közel 70%-a volt a csontvelőben a 28. napon, és 50%-a a 3. hónapban, mind a kezelésre reagálóknál, mind a kezelésre nem reagálóknál.

FL-ben szenvedő felnőtt betegeknél (E2202 vizsgálat) a tizagenlekleucelt 18 hónapig kimutatták a perifériás vérben és 3 hónapig a csontvelőben, teljes választ adó betegeknél. A vér-csontvelő megoszlás a csontvelőben közel 54%-a volt a 3. hónapban a vérben jelen levő mennyiségnek mind a kezelésre reagáló, mind a nem reagáló betegeknél.

Elimináció

A Kymriah eliminációs profiljába beletartozik a bi-exponenciális csökkenés a perifériás vérben és a csontvelőben.

Linearitás/nonlinearitás

Nincs nyilvánvaló összefüggés a dózis és az AUC_{0-28d} , illetve a C_{max} között.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A sejtkinetikai paraméterek életkorhoz (22-től 76 éves, DLBCL-ben szenvedő betegeknél, valamint 29-től 73 éves, FL-ben szenvedő betegeknél) viszonyított szórásdiagramjai nem mutattak releváns összefüggést a sejtkinetikai paraméterek (AUC_{0-28d} és C_{max}) és az életkor között.

Nemek

A nemi hovatartozást nem azonosították olyan jelentős jellemzőként, ami befolyásolná a tizagenlekleucel expanzióját a B-sejtes ALL-ben, a DLBCL-ben és az FL-ben szenvedő betegeknél. A B2202 vizsgálatban a Kymriah-val kezelt betegek 43%-a nő volt, 57%-a férfi, a C2201-es vizsgálatban a betegek 38%-a nő és 62%-a férfi, az E2202 vizsgálatban pedig a betegek 34%-a nő és 66%-a férfi. Továbbá az E2202 vizsgálatban az expozíciós paraméterek (C_{max} és AUC_{0-28d}) geometriai átlaga igazoltan 111%-kal, illetve 106%-kal volt magasabb nőknél, mint férfi betegeknél. Mindazonáltal az expanzió nemmel való összefüggése nehezen értelmezhető az egymást átfedő tartományok és a betegek közti nagyfokú variabilitás miatt.

Rassz/etnikai hovatartozás

Korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a rassz/etnikai hovatartozás Kymriah expanziójára gyakorolt hatásáról a gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt ALL-ben, DLBCL-ben és FL-ben szenvedő betegeknél. A B2202-vizsgálatban a betegek 73,4%-a volt fehér bőrű, 12,7%-a ázsiai, és 13,9%-a más etnikumú. A C2201-vizsgálatban 85% volt fehér bőrű, 9% ázsiai, 4% fekete bőrű vagy afro-amerikai beteg, és 3 betegnél (3%) nem volt ismert, milyen rasszba tartozik. Az E2202 vizsgálatban részt vevő betegek 75%-a fehér bőrű, 13%-a ázsiai, 1%-a fekete bőrű vagy afroamerikai volt, 10% rasszbeli hovatartozása pedig ismeretlen volt.

Testtömeg

Az ALL-es, a diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő és az FL-ben szenvedő betegeknél a testtömegetartományban (ALL: 14,4–137 kg; DLBCL: 38,4–186,7 kg; FL: 44,3–127,7 kg) a kvantitatív polimeráz láncreakcióval mért sejtkinetikai paraméterek és a testtömeg összevetésének szórásdiagramja nem jelzett a sejtkinetikai paraméterek és a testtömeg közötti nyilvánvaló összefüggést.

Korábbi transzplantáció

Korábbi transzplantáció nem volt hatással a Kymriah expanziójára/perzisztenciájára a gyermek, serdülő és a fiatal felnőtt B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeknél, a diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegeknél vagy az FL-ben szenvedő felnőtt betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Kymriah nem klinikai biztonságossági vizsgálata a transzdukált T-sejtek *in vitro* és *in vivo* potenciális kontrollálatlan növekedésével kapcsolatos biztonságossági aggályokra, valamint a dóziszfüggő toxicitásra, a biológiai eloszlásra és a perzisztenciára irányult. Ezen vizsgálatok alapján ilyen kockázatokat nem azonosítottak.

Karcinogenitás és mutagenitás

A rágcsálókkal végzett genotoxicitási vizsgálatok és karcinogenitási vizsgálatok nem megfelelőek a genetikailag módosított sejtalapú terápiás készítmények insertionalis mutagenesis kockázatának felmérésére. Megfelelő alternatív állatmodellek nem állnak rendelkezésre.

Az egészséges donoroktól és betegektől vett CAR-pozitív T-sejtekkel (Kymriah) végzett *in vitro* expanziós vizsgálatok nem mutattak a T-sejtek transzformációjára és/vagy immortalisatiójára utaló bizonyítékot. A legyengült immunrendszerű egerekkel végzett, legfeljebb 7 hónapos *in vivo* vizsgálatok nem mutattak a kóros sejtnövekedésre utaló jeleket vagy a klonális sejtexpanzióra utaló jeleket, ami messze a leghosszabb obszervációs periódust jelent a legyengült immunrendszerű egérmodellek esetén. A lentivirális vektor genom inzerció hely analízisét 14, egyéni donornál végezték el a Kymriah esetében (12 beteg és 2 egészséges önkéntes). Nem volt az érintett génekhez közeli preferenciális integrációra vagy az érintett integrációs helyeket tartalmazó sejtek preferenciális túlnövekedésére utaló bizonyíték.

Reproduktív toxicitás

Nem klinikai reprodukciós biztonságossági vizsgálatokat nem végeztek, és adekvát állatmodell nem áll rendelkezésre.

Fiatal állatokkal végzett állatkísérletek

Juvenilis toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

glükóz
nátrium-klorid
humán albumin oldat
dextrán 40 injekcióhoz
dimetil-szulfoxid
nátrium-glukonát
nátrium-acetát
kálium-klorid
magnézium-klorid
nátrium-N-acetiltriptofanát
nátrium-kaprilát
alumínium
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

9 hónap.

A gyógyszerkészítményt a felolvasztás után azonnal be kell adni! A felolvasztást követően a készítmény szobahőmérsékleten tárolandó (20 °C–25 °C), és 30 percen belül beadandó – beleértve az infúzió alatti bármely megszakítást – hogy a készítmény maximális életképessége fennmaradjon.

6.4 Különleges tárolási előírások

Annak biztosítása érdekében, hogy az életképes sejtek rendelkezésre álljanak a beteg számára, a Kymriah-t folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -120\text{ °C}$) kell tárolni például egy mélyhűtött tárolásra szolgáló tartályban, és fagyasztott állapotban kell tartani, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre. A kiolvasztott gyógyszer nem fagyasztható újra.

A gyógyszer felolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése, valamint speciális eszköz a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsákban, polivinilklorid (PVC) szereléssel és egy Luer típusú tűske interkonnektorral, ami egy Luer csatlakozó kupakkal van lezárva. A zsák vagy 10-30 ml (50 ml-es zsákban) vagy 30-50 ml (250 ml-es zsákban) sejt-diszperziót tartalmaz.

Minden infúziós zsákot egy védőrétegben helyeznek el.

A személyre szabott terápia dózis 1 vagy több infúziós zsákot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Kymriah-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű és szemvédő eszköz viselése) a Kymriah-val történő munkavégzés közben.

Előkészítés az alkalmazás előtt

A beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Kymriah infúziós zsákokon és a kísérő dokumentációban feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal. A beadandó infúziós zsákok teljes számát a gyógyszerhez mellékelt gyártási tétel-specifikus dokumentációban szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell erősíteni.

A Kymriah felolvasztásának és az infúzióknak az időzítését össze kell hangolni. Az infúzió beadás megkezdésének időpontját előre meg kell erősíteni, és az elkezdésének az időpontját a felolvasztáshoz kell igazítani, így a Kymriah akkor áll rendelkezésre az infúzió beadásához, amikor a beteg is készen áll rá. Amint a Kymriah felolvadt és szobahőmérsékletű ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$), a készítményben lévő sejtek maximális életképességének fennmaradása érdekében 30 percen belül – beleszámítva az infúzió beadás alatti bármilyen okból történő megszakítását is – be kell adni az infúziót.

Az infúziós zsák(ok) kiolvasztásának ellenőrzése

Addig ne olvassa fel a készítményt, amíg az készen nem áll a felhasználásra.

Az infúziós zsákot felolvasztás közben egy másik steril zsák belsejébe kell helyezni a portok kontaminációtól való védelmére és a kiömlés elkerülése céljából arra a valószínűtlen esetre, ha a zsák szivárogná. A Kymriah-t 37 °C -on kell felolvasztani vagy vízfürdőben, vagy száraz felolvasztásos módszerrel mindaddig, amíg az infúziós zsákban már nem látható jég. A zsákot azonnal el kell távolítani a felolvasztó készülékből, és az infúzió beadásáig szobahőmérsékleten ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) kell tartani. Ha a kezelési dózishoz egynél több infúziós zsákra van szükség (az egy adagot kitevő zsákok számát a gyártási tétel bizonylata tartalmazza), akkor a következő zsák csak azt követően olvasható fel, ha az előző zsák tartalmát már beinfundálták.

A Kymriah-val nem szabad további műveleteket végezni. Így pl. a Kymriah az infúzió beadása előtt nem mosható (nem centrifugálható le és nem szuszpendálható újra egy új közegben).

Az infúziós zsákot/zsákokat a felolvasztás előtt meg kell vizsgálni, hogy van-e rajta valamilyen törés vagy repedés. Ha az infúziós zsák sérültnek tűnik vagy szivárog, tartalma nem infundálható, és a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi eljárásoknak megfelelően meg kell semmisíteni.

Alkalmazás

A Kymriah intravénás infúziót az immunszupprimált betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező, és az anaphylaxia ellátására felkészült egészségügyi szakembernek kell beadnia. Az infúzió beadása előtt rendelkezésre kell állnia betegenként legalább egy dózis tocilizumabnak és sürgősségi felszerelésnek citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome, CRS) esetére. A tocilizumab további dózisainak rendelkezésre kell állnia a kórházban 8 órán belül. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, az infúzió beadása előtt megfelelő helyettesítő megoldásokat kell biztosítani a kezelés helyszínén a CRS kezelésére a tocilizumab helyett.

A beteg személyi adatainak egyeznie kell az infúziós zsákon lévő egyéni betegazonosító adatokkal. A Kymriah kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek.

A Kymriah-t intravénás infúzióként kell beadni, leukocyta-szűrő nélküli, latexmentes intravénás szereléken keresztül, percenként körülbelül 10–20 ml-es sebességgel, gravitációs cseppinfúzióként. Az infúziós zsák(ok) teljes tartalmát be kell adni. Az infúzió előtt a szerelékét 9 mg/ml-es (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatos injekcióval kell légteleníteni, és az infúzió után azzal kell átmosni. A Kymriah teljes térfogatának infundálása után az infúziós zsákot 10–30 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval ki kell öblíteni (ún. backpriming módszerrel), ezzel biztosítva, hogy annyi sejt kerüljön infundálásra a betegbe, amennyi csak lehetséges.

Amennyiben a Kymriah beadni kívánt mennyisége legfeljebb 20 ml, alternatív alkalmazási módként intravénás bólus alkalmazható.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Kymriah-val esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Kymriah-val érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1297/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. augusztus 23.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Kulcselemek

A tocilizumab hozzáférhetősége és a kezelést végző hely minősítése

A forgalombahozatali engedély jogosultja a következő intézkedések révén gondoskodik arról, hogy a Kymriah-t beadó kórházak és azok integrált intézetei rendelkezzenek az elfogadott ellenőrzött forgalmazási programban foglaltaknak megfelelő minősítéssel:

- gondoskodik arról, hogy a kezelés helyszínén rendelkezésre álljon betegenként egy adag tocilizumab a Kymriah infúzió beadása előtt. A tocilizumab további dózisának rendelkezésre kell állnia a kórházban a dózis beadását követő 8 órán belül. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, a forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy a kezelés helyszínén megfelelő helyettesítő megoldások álljanak rendelkezésére a CRS kezelésére a tocilizumab helyett.
- gondoskodik arról, hogy a beteg kezelésében résztvevő egészségügyi szakemberek (healthcare professionals; HCP) teljesítsék a képzési programot.

Képzési program

A Kymriah forgalomba hozatala előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának minden tagállamban jóvá kell hagyatnia a képzési anyag tartalmát és formáját az illetékes nemzeti hatósággal.

Egészségügyi szakembereknek szóló képzési program

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a Kymriah forgalomba kerül, az összes egészségügyi szakembernek, aki várhatóan felírja, kiadja és beadja a Kymriah-t, meg kell kapnia egy útmutatót tartalmazó dokumentumot, ami:

- elősegíti a citokinfelszabadulási szindróma és a súlyos neurológiai mellékhatások felismerését,
- elősegíti a citokinfelszabadulási szindróma és a súlyos neurológiai mellékhatások kezelését,
- biztosítja a citokinfelszabadulási szindróma és a súlyos neurológiai mellékhatások megfelelő monitorozását,
- elősegíti a betegek összes, releváns információval történő ellátását,
- biztosítja, hogy a mellékhatások megfelelő módon, és helyesen kerüljenek bejelentésre,
- biztosítja a felolvasztási eljárással kapcsolatos, részletes utasításokat,
- a beteg kezelése előtt biztosítja, hogy a kezelés helyszínén minden beteg számára hozzáférhető legyen tocilizumab; kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, gondoskodik arról, hogy a kezelés helyszínén megfelelő helyettesítő megoldások álljanak rendelkezésre a CRS kezelésére.

Betegeknek szóló képzési program

Ami tájékoztatja a betegeket, és elmagyarázza nekik, hogy:

- a Kymriah citokinfelszabadulási szindróma és súlyos neurológiai mellékhatások kockázatával jár,
- azonnal jelenteniük kell a kezelőorvosuknak a tüneteket,
- a Kymriah infúziót követően legalább 4 héten keresztül ott kell maradjanak annak az egészségügyi intézménynek a közelében, ahol a Kymriah-t kapták,
- a betegeknek szóló információs kártyát mindig maguknál kell hordaniuk.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): A Kymriah biztonságosságának további jellemzése céljából, a hosszú távú biztonságosságot is beleértve, a kérelmezőnek el kell végeznie és be kell nyújtania egy, az ALL-ben és DLBCL-ben szenvedő betegek betegség regiszteréből származó adatok alapján végzett vizsgálatot.	A jelentések aktualizálása: Évenkénti gyógyszerbiztonsági jelentés és 5 évenkénti időközi jelentés. A vizsgálati eredmények végső vizsgálati jelentése: 2038. december
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A relapszáló/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában a Kymriah hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése céljából a kérelmezőnek be kell nyújtania a C2201 vizsgálat végső klinikai vizsgálati jelentését, ami tartalmazza az 5 éves követést is.	Végső klinikai vizsgálati jelentés: 2023. augusztus
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A relapszáló/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában a Kymriah hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése céljából a kérelmezőnek be kell nyújtania a CCTL019H2301-vizsgálat végleges teljes túlélés eredményeit, ami egy nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat, ami a relapszáló vagy refrakter, agresszív B-sejtes, non-Hodgkin lymphomában szenvedő felnőtt betegeknél összehasonlítja a Kymriah-t a hagyományos kezeléssel.	2027. március

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió
tizagenlekleucel (CAR-pozitív életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Anti CD19 kiméra antigénreceptort kódoló lentivirális vektor felhasználásával genetikailag, *ex vivo* módosított autológ humán T-sejtek (CAR).

$1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-pozitív életképes T-sejtet tartalmaz.

Humán eredetű sejteket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: glükózt, nátrium-kloridot, humán albumin oldatot, dextrán 40-et injekcióhoz, dimetil-szulfoxidot, nátrium-glukonátot, nátrium-acetátot, kálium-kloridot, magnézium-kloridot, nátrium-N-acetiltriptofanátot, nátrium-kaprilátot, alumíniumot és injekcióhoz való vizet. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

10 ml–50 ml zsákonként.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra

Ne alkalmazzon leukocytá-szűrőt!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

≤ -120 °C-on tárolandó és szállítandó. A felhasználásáig ne olvassa fel a készítményt!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1297/001

10–50 ml

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Név:

Születési dátum:

Aph ID/DIN:

Lot:

x zsák

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg vagy a gondozó számára

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ sejt diszperziós infúzió tizagenlekleucel (CAR-pozitív életképes T-sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Ön (vagy az Ön gyermeke) elkezdené kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegfigyelmeztető kártyát. Olvassa el a kártyát figyelmesen, és tartsa be a rajta található utasításokat.
- Mindig mutassa meg a betegfigyelmeztető kártyát az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor felkeresi őket, vagy ha kórházba kerül.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Az ebben a Betegtájékoztatóban lévő információ Önnek vagy az Ön gyermekének szól – de a Betegtájékoztató csak azt fogja írni, hogy „Ön”.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kymriah és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kymriah alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kymriah-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kymriah-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kymriah és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Kymriah

A tizagenlekleucel néven is ismert Kymriah az Ön saját fehérvérsejtjeinek egy részéből, az úgynevezett T-sejtekből készül. A T-sejtek fontosak az Ön immunrendszere (a szervezet védekezőrendszere) számára, hogy az megfelelően működjön.

Hogyan fejti ki hatását a Kymriah?

A T-sejteket kivonják az Ön véreből, és egy új gént juttatnak a T-sejtekbe, így azok célba tudják venni a szervezetében található daganatsejteket. Amikor a Kymriah-t infúzió formájában bejuttatják a vérébe, a módosított T-sejtek meg fogják találni a daganatsejteket, és megölik azokat.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Kymriah?

A Kymriah-t a következők kezelésére alkalmazzák:

- **B-sejtes akut limfoblasztos leukémia (B-sejtes ALL)** - egy olyan daganat, ami bizonyos más fehérvérsejt típusokat érint. A gyógyszer az ebben a daganatos betegségben szenvedő gyermekekénél és serdülőknél és legfeljebb 25 éves fiatal felnőtteknél alkalmazható, amikor a betegség nem reagált a korábbi kezelésre, két vagy annál több esetben visszatért, illetve őssejt-transzplantáció után visszatért.
- **Diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL)** - egy olyan daganat, ami bizonyos fehérvérsejttípust érint, főként a nyirokcsomókban. A gyógyszer az ilyen daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél (18 éves vagy idősebb) alkalmazható, amikor a betegség visszatért, vagy két vagy annál több korábbi kezelésre nem reagált.
- **Folikuláris limfóma (FL)** – egy olyan daganat, amely a fehérvérsejtek egyes típusait, az úgynevezett limfocitákat érinti, elsősorban a nyirokcsomókban. A gyógyszer az ilyen daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél (18 éves vagy idősebb) alkalmazható, amikor a betegség visszatért, vagy két vagy annál több korábbi kezelésre nem reagált.

Ha bármilyen további kérdése van a Kymriah működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert rendelték Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Kymriah alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kymriah-t:

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármelyik összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás (túlérzékeny) lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát!
- ha Ön nem kaphat úgynevezett limfodepleációs kemoterápiát, ami csökkenti a fehérvérsejtszámot a vérében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kymriah az Ön saját fehérvérsejtjeiből készül, és azt csak Önnek szabad beadni.

Meg fogják kérni Önt, hogy lépjen be egy regisztervizsgálatba legalább 15 éves időtartamra, amelynek célja a Kymriah hosszú távú hatásainak jobb megismerése.

Mielőtt Kymriah-t kap, el kell mondania kezelőorvosának, ha:

- Önnek őssejt-transzplantációja volt az elmúlt 4 hónapban. Kezelőorvosa ellenőrzi, hogy nincs-e Önnek *graft versus host* betegsége. Ez akkor következik be, amikor az átültetett sejtek megtámadják az Ön szervezetét, ami olyan tüneteket okoz, mint például a bőrkiütés, a hányinger, a hányás, a hasmenés és a véres széklet.
- Önnek bármilyen tüdő-, szív- vagy vérnyomásproblémája (alacsony vagy magas) van.
- Azt észleli, hogy a daganatos betegségének tünetei súlyosbodnak. Ha Önnek leukémiája van, ezek közé tartozhatnak a láz, a gyengeség, az ínyvérzés, a véraláfutás. Ha Önnek limfómája van, ezek közé tartozhatnak a tisztázatlan eredetű láz, a gyengeség, az éjszakai verejtékezés, a hirtelen kialakuló fogyás.
- Önnek fertőzése van. A fertőzést kezelni fogják a Kymriah infúzió előtt.
- Önnek hepatitisz B-, hepatitisz C- vagy HIV- (humán immunhiány vírus) fertőzése volt.
- Ön terhes, úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha terhességet tervez (lásd „Terhesség és szoptatás” és „Fogamzásgátlás nők és férfiak esetén” pontot alább).
- Ön a megelőző 6 hétben oltást kapott, vagy az elkövetkező hónapokban tervezi, hogy kap.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor beszéljen kezelőorvosával, mielőtt a Kymriah-t beadják Önnek.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Mielőtt Kymriah-t adnak Önnek, kezelőorvosa:

- Ellenőrizni fogja az Ön tüdejét, szívét és vérnyomását.
- Keresni fog fertőzésre utaló jeleket. Minden fertőzést kezelni fognak, mielőtt Kymriah-t adnak Önnek.
- Ellenőrizni fogja, hogy a limfómája vagy leukémiája súlyosbodik-e.
- A transzplantáció után esetleg bekövetkező *graft versus host* betegség jeleit keresi.
- Ellenőrzi a vérében a húgysavat, és hogy mennyi daganatsejt van a vérében. Ez jelezheti előre, hogy Önnek a tumorlízis-szindrómának nevezett betegség kialakulására van-e esély. Gyógyszereket adhat Önnek, amelyek segítenek megelőzni ezt az állapotot.
- Ellenőrzi, hogy nincs-e hepatitisz B-, hepatitisz C- vagy HIV-fertőzése.

Miután beadták Önnek a Kymriah-t

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bekövetkezik Önnek az alábbiak bármelyike:

- Láz, amely fertőzés tünete lehet. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, mert a vörsejtek száma és a vér egyéb összetevőinek mennyisége csökkenhet.
- A Kymriah alkalmazását követő 3-4 héten át naponta kétszer mérje meg a testhőmérsékletét. Ha az magas, azonnal keresse fel kezelőorvosát.
- Rendkívüli mértékű fáradtság, gyengeség és légszomj, melyek vörösvértesthiány tünetei lehetnek.
- Könnyen előforduló vérzés vagy véraláfutás, amely a „vérlemezke” néven ismert, a vérben lévő alakos elem alacsony számának tünete lehet

Hatással lehet bizonyos típusú HIV-tesztek eredményeire – kérdezze meg erről kezelőorvosát.

Miután Kymriah-t kapott, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, ugyanis a vörsejtek és a vér további elemei számának csökkenése fordulhat elő.

Ne adományozzon vért, szervet, szövetet vagy sejteket.

Gyermekek és serdülők

- Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a Kymriah 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról.
- A Kymriah alkalmazása nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a DLBCL kezelésére. Ennek az az oka, hogy korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a non-Hodgkin lymphoma kezeléséről ebben a korcsoportban.
- A Kymriah nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél FL kezelésére. Ennek az az oka, hogy a Kymriah-t még nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Kymriah

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ennek az az oka, hogy más gyógyszerek befolyásolhatják a Kymriah hatását.

Különösen fontos, hogy Önnek tilos bizonyos védőoltásokat, az úgynevezett élő kórokozókot tartalmazó védőoltásokat adni:

- abban a 6 hétben, mielőtt a rövid ciklusú kemoterápiát (úgynevezett limfocitaszám-csökkentő kemoterápia) beadnák Önnek, ami ahhoz szükséges, hogy felkészítsék az Ön szervezetét a Kymriah sejtek beadására.
- a Kymriah-kezelés alatt.
- a kezelés után, miközben az immunrendszere gyógyul.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen védőoltást kell kapnia.

Mielőtt Kymriah-t kapna, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha olyan gyógyszert szed, amely gyengíti az immunrendszert, például kortikoszteroidokat, mert ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Kymriah hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ennek az az oka, hogy a Kymriah terhes vagy szoptató nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, és esetleg károsíthatja az Ön meg nem született gyermekét vagy újszülöttjét/csecsemőjét.

- Ha Ön teherbe esik, vagy ha úgy véli, hogy terhes lehet a Kymriah-kezelés után, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- A kezelés elkezdése előtt egy terhességi tesztet fognak adni Önnek. A Kymriah-t csak akkor szabad beadni, ha annak eredménye azt mutatja, hogy Ön nem terhes.

Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Beszéljen a terhességről a kezelőorvosával ha Ön Kymriah-kezelésben részesült.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyesek zavartságot érezhetnek, olyan problémákat észlelhetnek, mint amilyen a megváltozott vagy csökkent tudatállapot, a zavart tudatállapot és a görcsroham, ezért az infúziót követő 8 hétben ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyek éberséget követelnek meg Öntől.

A Kymriah nátriumot, dimetil-szulfoxidot (DMSO), dextrán 40-et és káliumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer 24,3–121,5 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1–6%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer dextrán 40-et és DMSO-t (a fagyasztott sejtek védelme céljából használt anyagokat) tartalmaz, amelyek mindegyike néha okozhat allergiás reakciókat. Az infúzió beadása alatt Önt szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) per adag káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kymriah-t?

A Kymriah-t mindig egy orvos adja majd be Önnek egy minősített ellátóhelyen.

Véradás a Kymriah elkészítéséhez

A Kymriah az Ön saját fehérvérsejtjeiből készül.

- A kezelőorvosa az Ön vénájába bevezetett katéteren keresztül (leukaferezisnek nevezett eljárás) leveszi az Ön vérenek egy részét. Fehérvérsejtjeinek egy részét elkülönítik az Ön véreből, és a fennmaradó vért visszajuttatják a vénán keresztül. Ez 3–6 órán át tarthat, és előfordulhat, hogy meg kell ismételni.
- A fehérvérsejtjeit lefagyasztják, és elküldik, hogy Kymriah-t készítsenek belőle. Rendszerint 3–4 hétig tart a Kymriah elkészítése, de ez az időtartam változó lehet.
- A Kymriah kifejezetten Önnek előállított kezelés.
- Mielőtt Kymriah-t adnak Önnek, a kezelőorvosa lehet, hogy egy kezelést, úgynevezett limfocitaszám-csökkentő kemoterápiát ad Önnek néhány napig, hogy felkészítse az Ön szervezetét.

A Kymriah előállításának ideje alatt alkalmazott daganatellenes kezelés

A Kymriah előállításának ideje alatt rosszabbodhat a limfómája vagy leukémiája, kezelőorvosa pedig egy kiegészítő kezelés (úgynevezett „áthidaló kezelés”) alkalmazása mellett dönthet, hogy az új daganatsejtek kialakulásának leállítására révén stabilizálja a daganatos betegségét. Ez a kezelés mellékhatásokhoz vezethet, amelyek súlyosak vagy az életet veszélyeztetőek lehetnek. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a kezelés lehetséges mellékhatásairól.

A közvetlenül a Kymriah-kezelés előtt adott egyéb gyógyszerek

A Kymriah beadását megelőző 30–60 percben más gyógyszereket is kaphat. Ez segít megelőzni az infúziós reakciókat és a lázat. Ezek közé az egyéb gyógyszerek közé tartozhat:

- Paracetamol
- Egy antihisztamin, mint például a difenhidramin.

Hogyan kell alkalmazni a Kymriah-t?

- Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a Kymriah infúziós zsákon lévő egyéni betegazonosító adatokat, hogy azok megegyeznek-e az Ön adataival.
- Kezelőorvosa a Kymriah-t cseppinfúzió formájában fogja beadni Önnek, ami azt jelenti, hogy azt egy csövön keresztül fogják beadni a vénájába. Ez rendszerint kevesebb mint 1 órát vesz igénybe. Az infúzió beadása során kezelőorvosa ellenőrzi, nem áll-e fenn Önénél nehézlégzés vagy szédülés (allergiás reakció tünetei lehetnek).
- A Kymriah egyszeri alkalommal adott kezelés.

A Kymriah alkalmazása után

- Tervezze úgy, hogy miután beadták a Kymriah-t Önnek, legalább 4 hétig 2 órás utazási távolságon belül marad attól a kórháztól, ahol a kezelést kapta. Kezelőorvosa azt fogja javasolni Önnek, hogy legalább 10 napig naponta térjen vissza a kórházba, és azt is megfontolja, hogy az infúziót követő első 10 napban bent is fekdjön-e a kórházban. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa ellenőrizni tudja, hogy hat-e a kezelés, és segíteni tud, ha Önénél bármilyen mellékhatás alakulna ki.

Ha kihagyott egy időpontot

Amennyiben kihagyott egy időpontot, hívja fel kezelőorvosát, vagy a kórházat, amint csak tudja, hogy új időpontot beszéljenek meg.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik mellékhatás jelentkezik Önnél a KymriaH infúzió beadását követően. Ezek a problémák rendszerint az infúzió utáni első 8 hétben jelentkeznek, de később is kialakulhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatás: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- Magas láz és hidegrázás. Ezek egy súlyos állapot tünetei lehetnek, amelyet citokin felszabadulási szindrómának neveznek és amely életet veszélyeztető vagy végzetes lehet. A citokin felszabadulási szindróma további tünetei közé tartozik a nehézlégzés, émelygés, hányás, hasmenés, étvágytalanság, kimerültség, izomfájdalom, ízületi fájdalom, duzzanat, alacsony vérnyomás, gyors szívverés, fejfájás, szív-, tüdő- és veseelégtelenség, valamint májkárosodás. Ezek a tünetek csaknem mindig az infúzió beadását követő első 14 napon belül fordulnak elő.
- Megváltozott gondolkodás vagy csökkent tudatállapot, a valósággal való kapcsolat elvesztése, zavartság, izgatottság, görcsroham, a beszéd vagy a beszéd megértésének nehézsége, járási nehézség. Ezek az úgynevezett immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (angol rövidítéssel ICANS) tünetei lehetnek.
- Melegségérzet, láz, hidegrázás vagy borzongás, torokfájás, szájüregi fekély. Ezek fertőzés jelei lehetnek. Egyes fertőzések életet veszélyeztetők vagy végzetesek lehetnek.

Gyakori mellékhatás: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- A daganatsejtek gyors szétesése következtében azok tartalma a véráramba kerül. Ez befolyásolhatja a szervezet különböző szerveinek működését, különösen a veséket, a szívet és az idegrendszert (tumorlízis-szindróma).

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az egyéb mellékhatások alább kerülnek felsorolásra. Ha ezek a mellékhatások súlyosakká vagy komolyakká válnak, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Sápadt bőr, gyengeség, légszomj az alacsony vörösvértestszám vagy túl kevés hemoglobin miatt
- Túlzott vagy tartós vérzés vagy véraláfutás az alacsony vérlemezkeszám miatt
- Veszélyesen alacsony fehérvérsejtszámmal járó láz
- Fokozott fertőzésveszély a fehérvérsejtek rendellenesen alacsony száma miatt
- Gyakori és tartósan fennmaradó fertőzések a vérben keringő antitestek csökkenése miatt
- Gyengeség, rendellenes szívritmus a vérben található ásványi sók, köztük a foszfor, kálium rendellenesen alacsony szintje miatt
- Magas májenzim- vagy kreatininszintek a vérben, amelyek a máj vagy a vese nem megfelelő működését mutatják
- Emelkedett vérnyomás
- Légszomj, nehézlégzés, gyorsult légzés
- Köhögés
- Hasi fájdalom, székrekedés
- Csont- és hátfájdalom
- Bőrkiütés
- Duzzadt bokák, végtagok és arc

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Láz, rossz közérzet, a máj megnagyobbodása, a bőr és a szemfehérje besárgulása, alacsony vörsejtszám súlyos immunaktiválódás következtében
- Szédülés vagy ájulás, kipirulás, kiütés, viszketés, láz, légszomj vagy hányás, hasi fájdalom, hasmenés az infúzióval összefüggő reakció következtében
- Kiütés, hányinger, hányás, hasmenés, beleértve a véres székletet (az úgynevezett „graft-versus-host” betegség lehetséges tünetei; ebben a betegségben az átültetett sejtek megtámadják a szervezet saját sejtjeit)
- Ízületi fájdalom a vér magas húgysavszintje miatt
- Kóros vérvizsgálati eredmények (a foszfor, a kálium, a kalcium és a nátrium, a fibrin D-dimer, a szérumferritin emelkedett szintje; az albumin nevű fehérje, a nátrium és a magnézium alacsony szintje)
- Epilepsziás görcsrohamok (görcsrohamok)
- Izomgörcsök a vérben található ásványi sók, köztük a kalcium rendellenesen alacsony szintje miatt
- Akaratlan vagy nem kontrollálható mozgások
- A test önkéntelen rángása, az írás nehezítettsége, a gondolatok szóbeli kifejezésének nehezítettsége, figyelemzavar, álmoság
- Bizsergés vagy zsibbadás, mozgási nehézség idegkárosodás miatt
- Látáscsökkenés
- Szomjúság, kevés vizelet, sötét színű vizelet, száraz, kipirult bőr, irritabilitás (a magas vércukorszint lehetséges tünetei)
- Fogyás
- Idegi fájdalom
- Szorongás, ingerlékenység
- Súlyosan zavart állapot
- Alvási nehézség
- Légszomj, nehézlégzés fekvő helyzetben, a láb vagy a lábfej duzzanata (szívelégtelenség lehetséges tünetei), gyors vagy rendszertelen szívverés, a szívverés kimaradása
- Vérrögök miatti duzzanat és fájdalom
- Duzzanat, amelyet az okoz, hogy folyadék szűrődik át a vérerekből a környező szövetekbe
- Puffadás és kellemetlen érzés (a has feszülése), melyet folyadék felgyülemzése okoz a hasüregben
- Szájszárazság, szájjüregi sebek, vérzés a szájban
- Sárga bőr és szemfehérje a vér rendellenesen magas bilirubintartalma miatt
- Viszketés
- Fokozott verejtékezés, éjszakai verejtékezés
- Influenzaszerű betegség
- Többszervi elégtelenség
- Tüdővizenyő
- Orrdugulás
- Véralvadási zavar (koagulopátia, megnövekedett nemzetközi normalizált arány, megnyúlt protrombin idő, alacsony fibrinogénszint a vérben, megnyúlt aktivált parciális tromboplastin idő)

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Rendellenes vérvizsgálati eredmények (magas magnéziumszint)
- A végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, a nehézkes beszéd (a csökkent vérellátás miatt bekövetkezett agylágyulás tünetei lehetnek)
- Meleg vagy gyorsan kivörösödő bőr
- Nyákos vagy néha véres köpettel járó köhögés, láz, légszomj vagy nehézlégzés
- A mozgások kontrollálásának nehézsége

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg)

- Nehézlégzés vagy szédülés (allergiás reakció tünetei lehetnek)
- A kar vagy a láb gyengesége vagy zsibbadása, a látás romlása vagy elvesztése, másokétól eltérő, rögzült vagy irracionális gondolatok, fejfájás, károsodott emlékezőképesség vagy gondolkodás, szokatlan viselkedés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kymriah-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak:

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az infúziós zsák címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb –120 °C-on tárolandó és szállítandó. Ne olvassa fel a készítményt, amíg a beteg nincs kész a felhasználásra!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az infúziós zsák sérült vagy szivárog.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kymriah?

- A hatóanyag a tizagenlekleucel. Minden egyes, Kymriah-t tartalmazó infúziós zsák tizagenlekleucel sejtdiszperziót tartalmaz, amelyben az anti-CD19 kiméra antigénreceptor expresszállása érdekében genetikailag módosított autológ T-sejtek vannak (CAR-pozitív, életképes T-sejtek), a gyártási tételtől függő koncentrációban. 1 vagy több zsák összesen $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 CAR-pozitív életképes T-sejtet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: glükóz, nátrium-klorid, humán albumin oldat, dextrans 40 injekcióhoz, dimetil-szulfoxid, nátrium-glukonát, nátrium-acetát, kálium-klorid, magnézium-klorid, nátrium-N-acetiltriptofanát, nátrium-kaprilát, alumínium és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont, „A Kymriah nátriumot, dimetil-szulfoxidot (DMSO), dextrans 40-et és káliumot tartalmaz”.

Ez a készítmény humán eredetű sejteket tartalmaz.

Milyen a Kymriah külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kymriah egy sejteket tartalmazó, diszperziós infúzió. Zavaros vagy tiszta, színtelen vagy enyhén sárga sejtdiszperziót tartalmazó infúziós zsákban kerül forgalomba. Minden zsák 10 – 50ml diszperziót tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Kymriah-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű és szemvédő eszköz viselése) a Kymriah-val történő munkavégzés közben.

Előkészítés az alkalmazás előtt

A beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Kymriah infúziós zsákokon és a kísérő dokumentációban feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal. A beadandó infúziós zsákok teljes számát a gyógyszerhez mellékelt gyártásítétel-specifikus dokumentációban szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell erősíteni.

A Kymriah felolvasásának és az infúzióknak az időzítését össze kell hangolni. Az infúzió beadás megkezdésének időpontját előre meg kell erősíteni, és az elkezdésének az időpontját a felolvasáshoz kell igazítani, így a Kymriah akkor áll rendelkezésre az infúzió beadásához, amikor a beteg is készen áll rá. Amint a Kymriah felolvadt és szobahőmérsékletű (20 °C–25 °C), a készítményben lévő sejtek maximális életképességének fennmaradása érdekében 30 percen belül – beleszámítva az infúzió beadás alatti bármilyen okból történő megszakítását is – be kell adni az infúziót.

Az infúziós zsák(ok) kiolvasztásának ellenőrzése

Addig ne olvassa fel a készítményt, amíg az készen nem áll a felhasználásra.

Az infúziós zsákot felolvasztás közben egy másik, steril zsák belsejébe kell helyezni a portok kontaminációtól való védelmére és a kiömlés elkerülése céljából arra a valószínűtlen esetre, ha a zsák szivárogná. A Kymriah-t 37 °C-on kell felolvasztani vagy vízfürdőben vagy száraz felolvasztásos módszerrel mindaddig, amíg az infúziós zsákban már nem látható jég. A zsákot azonnal el kell távolítani a felolvasztó készülékből, és az infúzió beadásáig szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) kell tartani. Ha a kezelési dózishoz egynél több infúziós zsákra van szükség (az egy adagot kitevő zsákok számát a gyártási tétel bizonylata tartalmazza), akkor a következő zsák csak azt követően olvasható fel, ha az előző zsák tartalmát már beinfundálták.

A Kymriah-val nem szabad további műveleteket végezni. Így pl. a Kymriah az infúzió beadása előtt nem mosható (nem centrifugálható le és nem szuszpendálható újra egy új közegben).

Az infúziós zsákot/zsákokat a felolvasztás előtt meg kell vizsgálni, hogy van-e rajta valamilyen törés vagy repedés. Ha az infúziós zsák sérültnek tűnik vagy szivárog, tartalma nem infundálható, és a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi eljárásoknak megfelelően meg kell semmisíteni.

Alkalmazás

A Kymriah intravénás infúziót az immunszupprimált betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező, és az anaphylaxia ellátására felkészült egészségügyi szakembernek kell beadnia. Az infúzió beadása előtt rendelkezésre kell állnia betegenként legalább egy dózis tocilizumabnak és sürgősségi felszerelésnek citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome, CRS) esetére. A tocilizumab további dózisainak rendelkezésre kell állnia a kórházban 8 órán belül. Kivételes esetben, amennyiben a tocilizumab nem érhető el az Európai Gyógyszerügynökség termékhiány-katalógusában feltüntetett termékhiány miatt, az infúzió beadása előtt megfelelő helyettesítő megoldásokat kell biztosítani a kezelés helyszínén a CRS kezelésére a tocilizumab helyett.

A beteg személyi adatainak egyeznie kell az infúziós zsákon lévő egyéni betegazonosító adatokkal. A Kymriah kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek!

A Kymriah-t intravénás infúzióként kell beadni, leukocyta-szűrő nélküli, latexmentes intravénás szereléken keresztül, percenként körülbelül 10–20 ml-es sebességgel, gravitációs cseppinfúzióként. Az infúziós zsák(ok) teljes tartalmát be kell adni. Az infúzió előtt a szerelést steril 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell légteleníteni, és az infúzió után azzal kell átmosni. A Kymriah teljes térfogatának infundálása után az infúziós zsákot 10–30 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval ki kell öblíteni (ún. backpriming módszerrel), ezzel biztosítva, hogy annyi sejt kerüljön infundálásra a betegbe, amennyi csak lehetséges.

Amennyiben a Kymriah beadni kívánt mennyisége legfeljebb 20 ml, alternatív alkalmazási módként intravénás bólus alkalmazható.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Kymriah-val esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Kymriah-val érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.