

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kymriah (tisagenlekleucelas) yra genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra T ląstelių, *ex vivo* transdukuotų lentiviruso vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR), kuri sudaro pelių anti-CD19 vienos grandinės kintamas fragmentas (angl. *single chain variable fragment, scFv*), per žmogaus CD8 ir transmembraninę sritį susijungęs su žmogaus 4-1BB (CD137) viduląstelinės signalų perdavimo grandinės kostimuliuojančiu domenu ir CD3-zeta signaliniu domenu.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Kymriah infuziniame maišelyje yra tisagenlekleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 chimerinio antigeno receptorių (CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių), koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną arba kelis infuzinius maišelius, ląstelių dispersijos pavidalu, kuriuose iš viso yra $1,2 \times 10^6$ iki 6×10^8 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, suspenduotų kriogeninio konservavimo tirpale.

Ląstelių sudėtis ir galutinis ląstelių kiekis skiriasi atskirose pacientui skirtose vaistinio preparato serijose. Be T ląstelių, vaistinio preparato sudėtyje gali būti ir ląstelių žudikių (NK).

Kiekviename infuziniame maišelyje yra 10-30 ml arba 30-50 ml tūrio ląstelių dispersija.

Kiekybinė informacija apie vaistinį preparatą, įskaitant infuzinius maišelius (žr. 6 skyrių), kurių turinį reikia suleisti, skaičių, pateikiama serijai specifiniuose dokumentuose, pateikiamuose su gydymui skirtu vaistiniu preparatu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato mililitre yra 2,43 mg natrio, o vaistinio preparato dozėje yra 24,3-121,5 mg natrio. Kiekviename vaistinio preparato maišelio mililitre taip pat yra 11 mg dekstrano 40 ir 82,5 mg dimetilsulfoksido (DMSO).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija

Bespalvė ar šiek tiek gelsva dispersija

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kymriah yra skirtas gydyti:

- vaikus ir jaunus suaugusiuosius iki 25 metų (įskaitytinai) amžiaus, kurie serga B ląstelių ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), kai ji yra atspari arba pasireiškė recidyvas po transplantacijos ar antrasis ir vėlesnis recidyvas;
- suaugusius pacientus, kurie serga recidyvavusia ar atsparia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių;
- suaugusius pacientus, kurie serga recidyvuojančia arba atsparia folikuline limfoma (FL), po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kymriah būtina vartoti specializuotame gydymo centre. Sprendimas pradėti gydyti turi būti priimamas ir gydymas turi būti prižiūrimas sveikatos priežiūros specialisto, turinčio piktybinėmis kraujodaros ligomis sergančių pacientų gydymo patirties ir mokančio suleisti vaistinio preparato pacientams, gydomiems šiuo vaistiniu preparatu, ir kontroliuoti jų būklę.

Prieš infuziją reikia paruošti bent vieną vaistinio preparato tocilizumabo dozę ir skubiosios pagalbos įrangą tam atvejui, jei pasireikštų citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS). Gydymo centre turi būti galimybė papildomas tocilizumabo dozes gauti per 8 valandas. Išimtiniu atveju, kai tocilizumabas nebus prieinamas dėl jo trūkumo ir tai bus nurodyta Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, prieš infuzijos pradžią vietoje tocilizumabo privalo būti prieinamos tinkamos alternatyvios priemonės CIS gydymui.

Kymriah gamyba ir tiekimas paprastai trunka apie 3-4 savaites.

Dozavimas

Kymriah skirtas tik autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas susideda iš vienos infuzijai skirtos infuzinės dispersijos dozės, kurios sudėtyje yra CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, esančių viename ar keliuose infuziniuose maišeliuose.

Dozė vaikams ir jauniems suaugusiesiems, sergantiems B ląstelių ŪLL

CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių koncentracija priklauso nuo indikacijos ir paciento kūno svorio.

- 50 kg ir mažiau sveriantiems pacientams: dozė yra $0,2-5 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių kilogramui kūno svorio.
- Daugiau kaip 50 kg sveriantiems pacientams: dozė yra $0,1-2,5 \times 10^8$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (nepriklausomai nuo kūno svorio).

Dozė DDBLL arba FL sergantiems suaugusiesiems pacientams

- Dozė yra $0,6-6 \times 10^8$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (nepriklausomai nuo kūno svorio).

Papildomos informacijos, susijusios su vaistinio preparato dozavimu, žr. kartu pateiktuose serijai specifiniuose dokumentuose.

Paruošiamasis gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)

Prieš pradėdant skirti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją būtina įsitikinti, jog bus gautas Kymriah. B ląstelių ŪLL ir DDBLL indikacijoms Kymriah rekomenduojama infuzuoti po 2-14 dienų nuo limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos. FL indikacijai Kymriah rekomenduojama infuzuoti po 2-6 dienų nuo limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos.

Limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos galima neskirti, jeigu pacientui nustatoma reikšminga citopenija, pvz., kai baltųjų kraujo ląstelių kiekis vienos savaitės laikotarpiu iki infuzijos yra $\leq 1\ 000$ ląstelių/ μl .

Jeigu tarp limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos ir infuzijos susidaro ilgesnis kaip 4 savaitių tarpas, o baltųjų kraujo ląstelių kiekis yra $> 1\ 000$ ląstelių/ μl , tuomet prieš skiriant Kymriah pacientui rekomenduojama pakartotinai paskirti limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją.

B ląstelių ŪLL

Rekomenduojama limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos schema yra:

- Fludarabinas ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ į veną kasdien 4 dienas) ir ciklofosfamidą ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ į veną kasdien 2 dienas pradėdant kartu su pirmąja fludarabino doze).

Jeigu pacientui anksčiau vartojant ciklofosfamido pasireiškė 4-ojo laipsnio hemoraginis cistitas arba buvo nustatyta chemoterapijai, kurios sudėtyje buvo ciklofosfamido ir kuri buvo skirta likus nedaug laiko iki limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos vartojimo, atspari būklė, tuomet reikia skirti toliau nurodytą schemą:

- Citarabinas ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ į veną kasdien 2 dienas) ir etopozidas ($150\ \text{mg}/\text{m}^2$ į veną kasdien 3 dienas pradėdant kartu su pirmąja citarabino doze).

DDBLL arba FL

Rekomenduojama limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos schema yra:

- Fludarabinas ($25\ \text{mg}/\text{m}^2$ į veną kasdien 3 dienas) ir ciklofosfamidą ($250\ \text{mg}/\text{m}^2$ į veną kasdien 3 dienas pradėdant kartu su pirmąja fludarabino doze).

Jeigu pacientui anksčiau vartojant ciklofosfamido pasireiškė 4-ojo laipsnio hemoraginis cistitas arba buvo nustatyta chemoterapijai, kurios sudėtyje buvo ciklofosfamido ir kuri buvo skirta likus nedaug laiko iki limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos vartojimo, atspari būklė, tuomet reikia skirti toliau nurodytą schemą:

- Bendamustinas ($90\ \text{mg}/\text{m}^2$ į veną kasdien 2 dienas).

Premedikacija

Kad sumažėtų galimų ūminių su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo tikimybė, pacientams rekomenduojama skirti premedikaciją paracetamoliu ir difenhidraminu ar kitu H1 antihistamininiu vaistiniu preparatu likus maždaug 30-60 minučių iki Kymriah infuzijos. Jokiu metu negalima vartoti kortikosteroidų, išskyrus skubius pavojų gyvybei lemiančius atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinės būklės įvertinimas prieš infuziją

Gydymą Kymriah reikia atidėti kai kuriems rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Stebėjimas po infuzijos

- Pacientų būklę reikia stebėti kasdien pirmąsias 10 dienų po infuzijos dėl galimo citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS), nervų sistemos sutrikimų bei kitokių toksinio poveikio požymių ir simptomų pasireiškimo. Gydytojai turėtų apsvarstyti hospitalizavimo pirmąsias 10 dienų po infuzijos arba pasireiškus pirmiesiems citokinų išsiskyrimo sindromo ir (arba) nervų sistemos sutrikimų požymiams ar simptomams poreikį.
- Praėjus pirmosioms 10 dienų po infuzijos, paciento būklės stebėjimo pobūdį turi nuspręsti gydytojas.
- Pacientams reikia nurodyti, kad bent 4 savaites po infuzijos būtų netoli nuo specializuotos gydymo įstaigos (kad į ją galėtų atvykti ne vėliau kaip per 2 valandas).

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

B ląstelių ŪLL

Kymriah saugumas ir veiksmingumas šios populiacijos pacientams neištirti.

DDLL arba FL

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kuriems nustatomi teigiami serologiniai hepatito B viruso (HBV), hepatito C viruso (HCV) ar žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) rodmenys

Neturima Kymriah gamybos patirties pacientams, kuriems tyrimų rodmenys rodo ŽIV, aktyvią HBV ar aktyvią HCV infekciją. Iš tokių pacientų surinkta leukaferezės medžiaga nebus priimama Kymriah gamybai. Prieš pradėdant rinkti ląsteles vaistinio preparato gamybai būtina atlikti atrankinius HBV, HCV ir ŽIV tyrimus, vadovaujantis klinikinėmis rekomendacijomis.

Vaikų populiacija

B ląstelių ŪLL

Kymriah skyrimo jaunesniems nei 3 metų vaikams patirties yra nedaug. Turimi šios grupės duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

DDLL

Kymriah saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

FL

Kymriah saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Kymriah skirtas leisti tik į veną.

Infuzijos paruošimas

Kymriah skirtas tik autologiniam vartojimui. Prieš suleidžiant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Kymriah infuzinių maišelių ir lydumuosius dokumentus. Taip pat reikia patvirtinti bendrą infuzinių maišelių, kurių turinį numatoma suleisti, skaičių atsižvelgiant į specifinę paciento informaciją serijai specifiniuose dokumentuose (žr. 4.4 skyrių).

Reikia suderinti Kymriah atšildymo ir infuzijos laikus (nurodymai pateikti 6.6 skyriuje).

Suleidimas

Kymriah reikia suleisti kaip intraveninę infuziją naudojant intraveninę sistemą be latekso ir be leukocitus sulaikančio filtro, maždaug 10-20 ml per minutę greičiu lašinės infuzijos būdu.

Jei vartojamo Kymriah tūris yra ≤ 20 ml, kaip alternatyvų vartojimo metodą galima naudoti injekciją į veną.

Išsamios Kymriah ruošimo, vartojimo instrukcijos bei priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju ir atliekų tvarkymo metu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Būtina atsižvelgti į limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos skyrimo kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo pabaigos datos.

Autologinis vartojimas

Kymriah skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Kymriah negalima suleisti, jeigu vaistinio preparato etiketėse ir serijai specifiniuose dokumentuose esantys duomenys neatitinka paciento tapatybės.

Priežastys, dėl kurių gydymą reikia atidėti

Dėl galimos su gydymu tisagenlekleucelu susijusios rizikos, infuziją reikia atidėti tais atvejais, jeigu pacientui yra kuri nors iš toliau nurodytų būklių:

- tebesitęsianti sunki nepageidaujama reakcija (ypatingai plaučių reakcijos, širdies reakcijos ar hipotenzija) po anksčiau skirtos chemoterapijos;
- aktyvi nekontroliuojama infekcija;
- aktyvi transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL);
- kliniškai reikšmingas leukemijos ląstelių kiekio padidėjimas ar greitas limfomos progresavimas po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos skyrimo.

Infekcijos sukėlėjo perdavimas (užkrėtimas)

Nors Kymriah tiriamas dėl sterilumo ir mikoplazmų, infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Todėl Kymriah suleidžiantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus tinkamai juos gydyti.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Kymriah gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių transplantacijos donorais. Ši informacija nurodoma paciento įspėjamojoje kortelėje, kuri turi būti išduodama pacientui po gydymo.

Aktyvi centrinės nervų sistemos (CNS) leukemija ar limfoma

Patirties apie Kymriah vartojimą pacientams, kuriems yra aktyvi CNS leukemija ar aktyvi CNS limfoma, yra nedaug. Todėl Kymriah naudos ir rizikos santykis šių populiacijų pacientams nenustatytas.

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Po Kymriah infuzijos buvo dažnai pastebėtas citokinių išsiskyrimo sindromo pasireiškimas, įskaitant mirtį ar pavojų gyvybei lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Beveik visais atvejais citokinių išsiskyrimo sindromas pasireiškė praėjus 1-10 dienų (pradžios mediana 3 dienos) nuo Kymriah infuzijos B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems, praėjus 1-9 dienoms (pradžios mediana 3 dienos) nuo Kymriah infuzijos DDBLL sergantiems suaugusiesiems bei praėjus 1-14 dienų (pradžios mediana 4 dienos) nuo Kymriah infuzijos FL sergantiems suaugusiesiems pacientams. Laikotarpio iki citokinių išsiskyrimo sindromo išnykimo mediana buvo 8 dienos B ląstelių ŪLL sergantiems pacientams, 7 dienos DDBLL sergantiems pacientams bei 4 dienos FL sergantiems pacientams.

Citokinių išsiskyrimo sindromo simptomais gali būti aukšta kūno temperatūra, kūno sustingimas, mialgija, artralgija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, prakaitavimas, išbėrimas, anoreksija, nuovargis, galvos skausmas, hipotenzija, dusulys, tachipnėja, hipoksija ir tachikardija. Be to, gali būti stebima kitų organų disfunkcijos simptomų, įskaitant širdies nepakankamumą, inkstų nepakankamumą bei kepenų pažeidimą su padidėjusiu aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumu, padidėjusiu alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumu ar padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija. Kai kuriais atvejais pasireiškus citokinių išsiskyrimo sindromui gali išsivystyti ir diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos (DIK) su sumažėjusiu fibrinogeno kiekiu, kapiliarų pralaidumo sindromo (KPS), makrofagų aktyvavimo sindromo (MAS) bei hemofagocitinės limfocitozės (HLH) atvejų. Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo šių reiškinų požymių ar simptomų, įskaitant karščiavimą, pasireiškimo.

Sunkaus citokinių išsiskyrimo sindromo pasireiškimo B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems pacientams rizikos veiksniai yra tokie: didelis navikinių ląstelių kiekis organizme (naviko sukeliama našta) prieš infuziją, nekontroliuojama ar didėjanti naviko sukeliama našta po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos skyrimo, aktyvi infekcija ir ankstyva karščiavimo ar citokinių išsiskyrimo sindromo pasireiškimo pradžia po Kymriah infuzijos. Buvo nustatyta, kad didelis navikinių ląstelių kiekis organizme prieš Kymriah infuziją yra sunkaus citokinių išsiskyrimo sindromo pasireiškimo DDBLL sergantiems suaugusiesiems rizikos veiksnys.

Prieš pradėdant skirti Kymriah B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems pacientams, reikia pabandyti sumažinti ir kontroliuoti per didelį navikinių ląstelių kiekį organizme.

Vaistinio preparato skiriant visoms indikacijoms, reikia paskirti tinkamas infekcijų profilaktikos ir medikamentinio gydymo priemones, taip pat reikia užtikrinti, kad prieš vaistinio preparato skyrimą būtų išgydytos visos esamos infekcijos. Infekcijų taip pat gali atsirasti citokinių išsiskyrimo sindromo pasireiškimo metu ir jos gali didinti mirtinų išiečių riziką.

Su Kymriah vartojimu susijusio citokinių išsiskyrimo sindromo valdymas

Citokinių išsiskyrimo sindromas turi būti gydomas atsižvelgiant išimtinai į klinikinį pasireiškimą pacientui ir vadovaujantis 1 lentelėje pateiktu citokinių išsiskyrimo sindromo valdymo algoritmu. Su Kymriah vartojimu susijusiam vidutinio sunkumo ar sunkiam citokinių išsiskyrimo sindromui gydyti buvo skiriama anti-IL-6 vaistinių preparatų, pavyzdžiui, tocilizumabo. Prieš pradėdant Kymriah infuziją gydymo įstaigoje privalo būti po vieną tocilizumabo dozę kiekvienam pacientui. Gydymo įstaiga privalo turėti galimybę gauti papildomų tocilizumabo dozių per 8 valandas. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabas nebus prieinamas dėl jo trūkumo ir tai bus nurodyta Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, gydymo įstaigoje vietoje tocilizumabo privalo būti prieinamos tinkamos alternatyvios priemonės CIS gydymui.

Pasireiškus skubių pavojų gyvybei lemiančių atvejų, galima skirti kortikosteroidų. Paskyrus tocilizumabo ir kortikosteroidų, tisagenlekleucelas toliau plinta ir išlieka organizme. Pacientai, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingų širdies veiklos sutrikimų, turi būti gydomi laikantis kritinių būklių gydymo standartų, taip pat reikia apsvarstyti tokių tyrimo metodų kaip echokardiografija atlikimą. Naviko nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų su Kymriah vartojimu susijusio citokinių išsiskyrimo sindromo gydymui skirti nerekomenduojama.

1 lentelė. Citokinių išsiskyrimo sindromo valdymo algoritmas

Citokinių išsiskyrimo sindromo sunkumas	Simptominis gydymas	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
Nesunkūs simptomai, dėl kurių reikia tik simptominio gydymo, pvz.: - nedidelio laipsnio karščiavimas; - nuovargis; - anoreksija.	Atmesti kitas priežastis (pvz., infekciją) ir gydyti specifinius simptomus, pavyzdžiui, antipiretikais, antiemetikais, analgetikais ir kitais preparatais. Jeigu nustatyta neutropenija, paskirti antibiotikų pagal vietines rekomendacijas.	Neskiriamas	Neskiriami
Simptomai, dėl kurių reikia vidutinių intervencijų: - aukšta kūno temperatūra; - hipoksija; - nesunki hipotenzija.	Skirti antipiretikų, deguonies, intraveninių skysčių ir (arba) prireikus nedidelę vazopresorių dozę. Gydyti pasireiškusį toksinį poveikį kitiems organams pagal vietines rekomendacijas.	Jeigu skyrus simptominių gydymą būklė nepagerėja, paskirti tocilizumabo į veną per 1 valandą: - 8 mg/kg (daugiausia 800 mg), jei kūno svoris ≥ 30 kg; - 12 mg/kg, jei kūno svoris < 30 kg. Jeigu būklė nepagerėja, kartoti tocilizumabo skyrimą kas 8 valandas (iš viso daugiausia galima skirti 4 dozes)*.	Jeigu skyrus tocilizumabo per 12-18 valandų būklė nepagerėja, skirti 2 mg/kg intraveninio metilprednizolono (arba jo ekvivalento) per parą, kol nebereikės skirti vazopresorių ir deguonies, po to metilprednizolono dozę laipsniškai mažinti ir skyrimą nutraukti*.
Simptomai, dėl kurių reikia agresyvių intervencijų: - hipoksija, kai reikia didelio deguonies tūrio tiekimo arba - hipotenzija, kai reikia didelių dozių ar kelių vazopresorių skyrimo.	Didelio deguonies tūrio tiekimas. Intraveniniai skysčiai ir didelės vazopresoriaus (-ių) dozės. Gydyti pasireiškusį toksinį poveikį kitiems organams pagal vietines rekomendacijas.		
Pavojų gyvybei lemiantys simptomai: - nestabili hemodinamika nepaisant intraveninių skysčių ir vazopresorių skyrimo; - respiracinio distreso simptomų sunkėjimas; - greitas klinikinės būklės blogėjimas.	Mechaninė plaučių ventiliacija. Intraveniniai skysčiai ir didelės vazopresoriaus (-ių) dozės. Gydyti pasireiškusį toksinį poveikį kitiems organams pagal vietines rekomendacijas.		
* Jeigu po tocilizumabo ir steroidų skyrimo būklė nepagerėja, apsvarstyti kitų citokinius ir T ląsteles veikiančių gydymo būdų skyrimą, vadovaujantis gydymo įstaigos taisyklėmis ir paskelbtomis rekomendacijomis.			

Gali būti taikomos alternatyvios citokinių išsiskyrimo sindromo valdymo strategijos, atsižvelgiant į atitinkamas gydymo įstaigos ar akademines rekomendacijas.

Nervų sistemos nepageidaujamos reakcijos

Kymriah skyrimo metu dažnai pasireiškia nervų sistemos sutrikimų, ypačiai encefalopatijos, sumišimo būklės arba delyro atvejų; šis poveikis gali būti sunkus ar lemti pavojų gyvybei (žr. 4.8 skyrių). Taip pat pastebėta sutrikusios sąmonės, traukulių, afazijos ir kalbos sutrikimo atvejų. Daugelis nervų sistemos sutrikimų atvejų pasireiškė per 8 savaites po Kymriah infuzijos ir buvo laikini. Laiko iki pirmųjų nervų sistemos sutrikimų pasireiškimo (bet kuriuo metu po Kymriah infuzijos) pradžios mediana sergantiesiems B ląstelių ŪLL buvo 9 dienos, sergantiesiems DDBLL – 6 dienos, o sergantiesiems FL – 9 dienos. Laiko iki simptomų išnykimo mediana sergantiesiems B ląstelių ŪLL buvo 7 dienos, sergantiesiems DDBLL – 13 dienų, o sergantiesiems FL – 2 dienos. Nervų sistemos sutrikimų gali pasireikšti kartu su citokinų išsiskyrimo sindromu, po citokinų išsiskyrimo sindromo išnykimo arba nesant citokinų išsiskyrimo sindromo.

Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo nervų sistemos sutrikimo reiškinų atsiradimo. Pasireiškus tokiems reiškiniams, pacientus reikia tinkamai ištirti diferencijuojant visas galimas priežastis bei gydyti, atsižvelgiant į nustatytą patofiziologiją ir remiantis vietinėmis gydymo gairėmis.

Infekcijos ir febrilinė neutropenija

Gydymo Kymriah negalima pradėti skirti pacientams, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, kol ši infekcija nebus išgydyta. Prieš pradėdant Kymriah infuziją, reikia laikytis infekcijų profilaktikos priemonių pagal įprastines rekomendacijas, atsižvelgiant į ankstesnės imunosupresijos laipsnį.

Po Kymriah infuzijos pacientams buvo dažnai nustatyta sunkių infekcijų atvejų, įskaitant pavojų gyvybei ar mirtį lėmusias infekcijas, kartais vėlyvos pradžios atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo infekcijų požymių ir simptomų pasireiškimo bei pacientus atitinkamai gydyti. Prireikus prieš pradėdant gydymą Kymriah ir gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu reikia skirti profilaktinį gydymą antibiotikais bei atlikti infekcijų stebėjimo tyrimus. Žinoma, kad infekcijų pasireiškimas gali pasunkinti kartu pasireiškiančio citokinų išsiskyrimo sindromo eigą bei jo gydymą. Pacientams, kuriems pasireiškia nepageidaujama nervų sistemos sutrikimo reiškinų, reikia apsvarstyti oportunistinių centrinės nervų sistemos infekcijų pasireiškimo galimybę, bei šiems pacientams atlikti atitinkamus diagnostinius tyrimus.

Po Kymriah infuzijos pacientams buvo dažnai nustatyta febrilinės neutropenijos atvejų (žr. 4.8 skyrių), kurių gali pasireikšti kartu su citokinų išsiskyrimo sindromu. Pasireiškus febrilinei neutropenijai, pacientus reikia ištirti dėl infekcijų ir atitinkamai gydyti plataus veikimo spektro antibiotikais, skysčiais bei kitomis palaikomosiomis priemonėmis pagal klinikines indikacijas.

Pacientams, kuriems po gydymo Kymriah pasiekama visiška remisija, dėl sumažėjusios imunoglobulinų koncentracijos gali būti didesnė infekcijų pasireiškimo rizika. Reikia atkreipti dėmesį į infekcijų požymius ar simptomus, atsižvelgiant į pacientų amžių bei įprastines specifines rekomendacijas.

Pailgėjusi citopenija

Po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos ir Kymriah infuzijos pacientams keletą savaičių gali tęstis citopenija, todėl juos reikia gydyti pagal įprastines rekomendacijas. Daugeliui pacientų, kuriems citopenijų buvo nustatyta praėjus 28 dienoms nuo gydymo Kymriah, ši būklė iki 2-ojo ar mažesnio sunkumo laipsnio ŪLL sergantiems vaikams ir DDBLL sergantiems pacientams palengvėjo per tris mėnesius nuo gydymo pabaigos, o FL sergantiems pacientams palengvėjo per šešis mėnesius nuo gydymo pabaigos. Pailgėjusi neutropenija buvo susijusi su padidėjusia infekcijų pasireiškimo rizika. Mieloidinių ląstelių augimo faktoriai, ypačiai granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantys faktoriai (GM-KSF), gali pasunkinti citokinų išsiskyrimo sindromo simptomus, todėl jų nerekomenduojama skirti per pirmąsias 3 savaites po Kymriah infuzijos arba iki citokinų išsiskyrimo sindromo išnykimo.

Antriniai piktybiniai susirgimai

Kymriah gydymams pacientams gali pasireikšti antrinių piktybinių susirgimų arba recidyvuoti anksčiau buvęs vėžys. Pacientų būklę visą likusį gyvenimą reikia stebėti dėl galimo antrinių piktybinių susirgimų pasireiškimo. Pasireiškus tokiems susirgimams, reikia kreiptis į vaistinių preparatų atstovaujančią bendrovę, kad būtų pateiktos instrukcijos dėl paciento mėginių paėmimo ir ištyrimo.

Hipogamaglobulinemija

Po Kymriah infuzijos pacientams gali pasireikšti hipogamaglobulinemija ir agamaglobulinemija. Po gydymo Kymriah reikia tirti imunoglobulino koncentraciją. Pacientams, kuriems yra sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija, reikia imtis prevencinių priemonių, pavyzdžiui, laikytis infekcijų prevencijos priemonių, skiriant profilaktinį gydymą antibiotikais ir pakaitinį gydymą imunoglobulinu, atsižvelgiant į pacientų amžių bei įprastines rekomendacijas.

Naviko irimo sindromas (NIS)

Retkarčiais buvo nustatyta NIS, kuris gali būti sunkus, pasireiškimo atvejų. Siekiant sumažinti NIS pasireiškimo riziką, pacientams, kuriems yra padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija arba kuriems nustatoma didelė naviko sukeliama našta, prieš Kymriah infuziją reikia paskirti alopurinolio arba alternatyvų profilaktinį gydymą. Pacientų būklę reikia stebėti dėl NIS požymių ir simptomų pasireiškimo, o jiems pasireiškus reikia skirti gydymą pagal įprastines rekomendacijas.

Gretutinės ligos

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatyta aktyvi CNS liga ar sutrikusios inkstų, kepenų, plaučių ar širdies funkcijos. Tikėtina, kad tokie pacientai būtų labiau pažeidžiami galimų toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų padarinių ir jiems reikėtų ypatingo dėmesio.

Anksčiau atlikta kamieninių ląstelių transplantacija

Pacientams nerekomenduojama skirti Kymriah 4 mėnesius po atliktos alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos (KLT), kadangi Kymriah gali didinti TPŠL pasunkėjimo riziką. Kymriah gamybai skirtą leukaferezės procedūrą reikia atlikti praėjus bent 12 savaičių po alogeninės KLT.

Serologinių tyrimų rezultatai

Šiuo metu neturima Kymriah gamybos patirties pacientams, kuriems nustatyta HBV, HCV ir ŽIV infekcija.

Prieš surenkant ląsteles vaistinio preparato gamybai būtina atlikti atrankinius HBV, HCV ir ŽIV tyrimus pagal kliniškes rekomendacijas. Pacientams, kuriems buvo skirta B ląsteles veikiančių vaistinių preparatų, gali reaktyvuotis hepatito B virusas (HBV), ir tai gali sukelti žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą bei mirtį.

Ankstesnis gydymas CD19 veikiančiais vaistiniaisiais preparatais

Kymriah skyrimo pacientams, kurie anksčiau vartojo CD19 veikiančių vaistinių preparatų, patirties yra nedaug. Nors buvo pastebėtas tisagenlekleucelo aktyvumas, duomenų nepakanka, kad būtų galima tinkamai įvertinti naudos ir rizikos santykį šiems pacientams. Kymriah nerekomenduojama skirti, jeigu pacientui pasireiškė CD19-neigiamos leukemijos recidyvas po anksčiau skirto anti-CD19 gydymo.

Sąveika su virusologinių tyrimų rezultatais

Kadangi yra keletas ir trumpų genetinės informacijos atkarpų, kurios yra identiškos tarp Kymriah gamybai naudojamo lentiviruso vektoriaus ir ŽIV, kai kurie rinkoje esantys ŽIV nukleino rūgšties tyrimai gali rodyti klaidingai teigiamus rezultatus.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Kymriah sudėtyje esantys dimetilsulfoksidas (DMSO) ir dekstranas 40 gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją. Infuzijos metu reikia atidžiai stebėti visų pacientų būklę.

Ilgalaikis stebėjimas

Numatoma įtraukti pacientus į registrą, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Kymriah saugumą ir veiksmingumą.

Sudėtyje yra natrio ir kalio

Šio vaistinio preparato dozėje yra 24,3-121,5 mg natrio, tai atitinka 1-6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės ar farmakodinaminės tisagenlekleucelo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta nei vaikų, nei suaugusiųjų populiacijose. Vaistinių preparatų, kurie žinomai slopina T ląstelių funkciją, skyrimas kartu specifiskai netirtas. Nedidelių steroidų dozių skyrimas pagal citokinų išsiskyrimo sindromo gydymo algoritmą neįtakoja CAR T ląstelių pasiskirstymo ir išlikimo organizme. Vaistinių preparatų, kurie žinomai stimuliuoja T ląstelių funkciją, skyrimas kartu netirtas, todėl jų poveikis nežinomas.

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis vakcinomis saugumas gydymo Kymriah metu arba po jo neištirtas. Atsargumo sumetimais nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis bent 6 savaites prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, gydymo Kymriah metu ir kol po gydymo normalizuosis imuniniai rodikliai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims prieš pradėdant skirti gydymą Kymriah reikia atlikti nėštumo nustatymo testus.

Žiūrėkite limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos vaistinių preparatų informacinius dokumentus dėl duomenų apie būtinybę šią chemoterapiją gaunantiems pacientams naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Neturima pakankamai ekspozicijos duomenų, kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl kontracepcijos trukmės po gydymo Kymriah.

Nėštumas

Duomenų apie tisagenlekleucelo vartojimą nėštumo metu nėra. Tisagenlekleucelo tyrimų su gyvūnais neatlikta, kad būtų galima įvertinti, ar nėštumo metu skiriamas vaistinis preparatas galėtų sukelti žalingą poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Nėra žinoma, ar tisagenlekleucelo gali prasiskverbti per placentą į vaisiaus organizmą ir ar vaistinis preparatas gali sukelti toksinį poveikį vaisiui, įskaitant B ląstelių limfocitopeniją. Kymriah nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Nėščiosioms reikia nurodyti galimą riziką vaisiui. Nėštumo po gydymo Kymriah klausimus reikia aptarti su gydančiu gydytoju. Nėščiosioms, kurioms buvo skirta Kymriah, gali pasireikšti hipogamaglobulinemija. Moterų, kurios buvo gydomos Kymriah, naujagimiams reikia ištirti imunoglobulino koncentraciją.

Žindymas

Nežinoma, ar tisagenlekleucelo sudėtyje esančių ląstelių išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Žindančioms moterims reikia nurodyti galimą riziką žindomam kūdikiui.

Po gydymo Kymriah žindymą reikia aptarti su gydančiu gydytoju.

Vaisingumas

Duomenų apie Kymriah poveikį vaisingumui neturima. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu Kymriah poveikis patinų ir patelių vislumui neištirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kymriah stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Kadangi gali pasireikšti nervų sistemos sutrikimų, įskaitant sutrikusią psichiką ar traukulius, Kymriah vartojantiems pacientams 8 savaites po infuzijos negalima vairuoti ar valdyti sunkių ar potencialiai pavojingų mechanizmų, nes yra padidėjusi sutrikusios sąmonės ar koordinacijos rizika.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo savybių įvertinimas pagrįstas iš viso 424 paciento duomenimis; buvo analizuoti vaikų ir jaunų suaugusiųjų, sirgusių B ląstelių ŪLL, bei sirgusiųjų DDBLL arba FL duomenys, kai jiems Kymriah buvo skirtas trijų daugiacentrių pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu.

B ląstelių ŪLL

Šiame skyriuje nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 212 pacientams, kuriems buvo skirta Kymriah infuzija pagrindžiamojo klinikinio tyrimo CCTL019B2202 ir pagalbinių CCTL019B2205J ir CCTL019B2001X klinikinių tyrimų metu.

Dažniausiai pasireiškusios nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (75 %), infekcijos (70 %), hipogamaglobulinemija (49 %), karščiavimas (43 %) ir sumažėjęs apetitas (28 %).

Dažniausiai nustatyti laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai buvo sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (100 %), sumažėjusi hemoglobino koncentracija (99 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (98 %), sumažėjęs limfocitų skaičius (98 %) ir sumažėjęs trombocitų skaičius (95 %).

3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų nustatyta 86 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusi 3-iojo ir 4-ojo laipsnių nehematologinė nepageidaujama reakcija buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (37 %).

Dažniausiai pasireiškę 3-iojo ir 4-ojo laipsnių laboratorinių kraujo rodiklių pokyčiai buvo sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (97 %), sumažėjęs limfocitų skaičius (94 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (96 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (70 %) ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija (46 %).

3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažniau pastebėta per pirmąsias 8 savaites po infuzijos (78 % pacientų), lyginant su laikotarpiu praėjus 8 savaitėms nuo infuzijos (49 % pacientų).

DDBLL

Šiame skyriuje nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 115 pacientų, kuriems buvo skirta Kymriah infuzija vieno tarptautinio daugiacentrio tyrimo metu, t. y., tebevykstančio pagrindiamojo klinikinio tyrimo CCTL019C2201 metu.

Dažniausiai pasireiškusios nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (57 %), infekcijos (58 %), karščiavimas (35 %), viduriavimas (31 %), pykinimas (29 %), nuovargis (27 %) ir hipotenzija (25 %).

Dažniausiai nustatyti laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai buvo sumažėjęs limfocitų skaičius (100 %), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (99 %), sumažėjusi hemoglobino koncentracija (99 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (97 %) ir sumažėjęs trombocitų skaičius (95 %).

3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų nustatyta 88 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusios 3-iojo ir 4-ojo laipsnių nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos (34 %) ir citokinų išsiskyrimo sindromas (23 %).

Dažniausiai pasireiškę (> 25 % dažniu) 3-iojo ir 4-ojo laipsnių laboratorinių kraujo rodiklių pokyčiai buvo sumažėjęs limfocitų skaičius (95 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (82 %), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (78 %), sumažėjusi hemoglobino koncentracija (59 %) ir sumažėjęs trombocitų skaičius (56 %).

3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažniau pastebėta per pirmąsias 8 savaites po infuzijos (82 %), lyginant su laikotarpiu praėjus 8 savaitėms nuo infuzijos (48 %).

FL

Šiame skyriuje nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 97 pacientams, kuriems buvo skirta Kymriah infuzija vieno tarptautinio daugiacentrio tyrimo metu, t. y., tebevykstančio pagrindiamojo klinikinio tyrimo CCTL019E2202 metu.

Dažniausiai pasireiškusios nehematologinės nepageidaujamos reakcijos (> 25 % dažnio) buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (50 %), infekcijos (50 %) ir galvos skausmas (26 %).

Dažniausiai nustatyti laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai buvo sumažėjusi hemoglobino koncentracija (94 %), sumažėjęs limfocitų skaičius (92 %), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (91 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (89 %) ir sumažėjęs trombocitų skaičius (89 %).

3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų nustatyta 75 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusios 3-iojo ir 4-ojo laipsnių nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos (16 %).

Dažniausiai pasireiškę (> 25 % dažniu) 3-iojo ir 4-ojo laipsnių laboratorinių kraujo rodiklių pokyčiai buvo sumažėjęs limfocitų skaičius (87 %), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (74 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (71 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (26 %) ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija (25 %).

3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažniau pastebėta per pirmąsias 8 savaites po infuzijos (70 %), lyginant su laikotarpiu praėjus 8 savaitėms nuo infuzijos (40 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 79, 115 ir 97 pacientams tebevykstančių daugiacentrių pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų (CCTL019B2202, CCTL019C2201 ir CCTL019E2202), taip pat 64 ir 69 pacientams palaikomųjų (CCTL019B2205J ir CCTL019B2001X) klinikinių tyrimų metu. Šių klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (2 lentelė) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų išdėstytos pagal pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas ir naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų nurodytos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikinių tyrimų metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų

Infekcijos ir infestacijos¹⁾	
Labai dažnas	Infekcijos – patogenas nenustatytas, virusų sukeltos infekcijos, bakterijų sukeltos infekcijos
Dažnas	Grybelių sukeltos infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Anemija, febrilinė neutropenija, neutropenija, trombocitopenija
Dažnas	Leukopenija, pancitopenija, koagulopatija, limfopenija
Nedažnas	B ląstelių aplazija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Citokinų išsiskyrimo sindromas, hipogamaglobulinemija ²⁾
Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija, transplantato prieš šeiminingą ligą ³⁾ , hemofagocitinė limfohistiocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas, hipokalemija, hipofosfatemija
Dažnas	Hipomagnezemija, hypoalbuminemija ⁴⁾ , hiperglikemija, hiponatremija, hiperurikemija ⁵⁾ , hiperkalcemija, naviko irimo sindromas, hiperkalemija, hiperfosfatemija ⁶⁾ , hipernatremija, hiperferitinemija ⁷⁾ , hipokalcemija
Nedažnas	Hipermagnezemija
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Nerimas, delyras ⁸⁾ , miego sutrikimas ⁹⁾
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas ¹⁰⁾ , encefalopatija ¹¹⁾
Dažnas	Galvos svaigimas ¹²⁾ , periferinė neuropatija ¹³⁾ , tremoras ¹⁴⁾ , motorinė disfunkcija ¹⁵⁾ , traukuliai ¹⁶⁾ , kalbos sutrikimas ¹⁷⁾ , neuralgija ¹⁸⁾
Nedažnas	Išeminis galvos smegenų infarktas, ataksija ¹⁹⁾ , su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas**
Akių sutrikimai	
Dažnas	Sutrikęs regėjimas ²⁰⁾
Širdies sutrikimai	
Labai dažnas	Tachikardija ²¹⁾
Dažnas	Širdies nepakankamumas ²²⁾ , širdies sustojimas, prieširdžių virpėjimas
Nedažnas	Skilvelinės ekstrasistolės
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Hemoragija ²³⁾ , hipotenzija ²⁴⁾ , hipertenzija
Dažnas	Trombozė ²⁵⁾ , kapiliarų pralaidumo sindromas
Nedažnas	Karščio pylimas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	Kosulys ²⁶⁾ , dusulys ²⁷⁾ , hipoksija
Dažnas	Burnos ertmės ir ryklės skausmas ²⁸⁾ , plaučių edema ²⁹⁾ , nosies užgulimas, skysčių susikaupimas pleuros ertmėje, tachipnėja
Nedažnas	Ūminis respiracinio distreso sindromas, plaučių infiltracija
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ³⁰⁾
Dažnas	Stomatitas, pilvo pūtimas, burnos sausmė, ascitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	Hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Išbėrimas ³¹⁾
Dažnas	Niežėjimas, eritema, sustiprėjęs prakaitavimas, prakaitavimas naktimis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Artralgija, skeleto raumenų skausmas ³²⁾
Dažnas	Mialgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Labai dažnas	Ūminė inkstų pažeida ³³⁾
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Karščiavimas, nuovargis ³⁴⁾ , edema ³⁵⁾ , skausmas ³⁶⁾
Dažnas	Į gripą panaši liga, astenija, dauginis organų disfunkcijos sindromas, šaltkrėtis
Tyrimai	
Labai dažnas	Sumažėjęs limfocitų skaičius*, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius*, sumažėjusi hemoglobino koncentracija*, sumažėjęs neutrofilų skaičius*, sumažėjęs trombocitų skaičius*, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ³⁷⁾
Dažnas	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, sumažėjęs kūno svoris, sumažėjusi fibrinogeno koncentracija kraujyje, padidėjęs Tarptautinis normalizuotasis santykis, padidėjęs fibrino D-dimerų kiekis, pailgėjęs aktyvintasis dalinis trombotoplastino laikas, pailgėjęs protrombino laikas
1)	Nurodytos infekcijos ir infestacijos yra aukštesniojo klasifikacijos lygio terminai.
2)	Hipogamaglobulinemija apima sumažėjusią imunoglobulino A koncentraciją kraujyje, sumažėjusią imunoglobulino G koncentraciją kraujyje, sumažėjusią imunoglobulino M koncentraciją kraujyje, hipogamaglobulinemiją, imunodeficitą, nepastovų bendrąjį imunodeficitą ir sumažėjusią imunoglobulinų koncentraciją.
3)	Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL) apima TpŠL, TpŠL virškinimo trakte, TpŠL odoje.
4)	Hipoalbuminemija apima sumažėjusią albumino koncentraciją kraujyje, hipoalbuminemiją.
5)	Hiperurikemija apima padidėjusią šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje, hiperurikemiją.
6)	Hiperfosfatemija apima padidėjusią fosforo koncentraciją kraujyje, hiperfosfatemiją.
7)	Hiperferitinemija apima hiperferitinemiją, padidėjusią feritino koncentraciją serume.
8)	Delyras apima sujaudinimą, delyrą, haliucinacijas, regos haliucinacijas, dirglumą ir neramumą.
9)	Miego sutrikimas, nemiga, košmarus ir miego sutrikimą.
10)	Galvos skausmas apima galvos skausmą ir migreną.
11)	Encefalopatija apima automatizmą, sutrikusias pažinimo funkcijas, sumišimo būklę, sumažėjusį sąmonės lygį, sutrikusį dėmesį, encefalopatiją, letargiją, atminties sutrikimą, pakitusią psichikos būklę, metabolinę encefalopatiją, mieguistumą ir pakitusį mąstymą. Encefalopatija kartu su kitais simptomais yra dominuojanti su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusi neurotoksiškumo sindromo (angl. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS) ypatybė.
12)	Galvos svaigimas apima galvos svaigimą, presinkopę ir sinkopę.
13)	Periferinė neuropatija apima dizesteziją, hiperesteziją, hipesteziją, periferinę neuropatiją, paresteziją ir periferinę jutiminę neuropatiją.
14)	Tremoras apima diskineziją ir tremorą.
15)	Motorinė disfunkcija apima raumenų spazmus, raumenų trūkčiojimą, miokloniją ir miopatiją.
16)	Traukuliai apima generalizuotus toninius-kloninius traukulius, traukulius ir epilepsinę būklę.

- 17) Kalbos sutrikimas apima afaziją, dizartriją ir kalbos sutrikimą.
- 18) Neuralgija apima neuralgiją ir išialgiją.
- 19) Ataksija apima ataksiją ir dismetriją.
- 20) Sutrikęs regėjimas apima neryškų regėjimą ir regos sutrikimą.
- 21) Tachikardija apima sinusinę tachikardiją, supraventrikulinę tachikardiją ir tachikardiją.
- 22) Širdies nepakankamumas apima širdies nepakankamumą, stazinį širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio disfunkciją ir dešiniojo skilvelio disfunkciją.
- 23) Kraujavimas apima kraujavimą iš išangės, kraujingas pūsleles, šlapimą su krauju, kraujavimą iš kateterio srities, kraujavimą galvos smegenyse, kraujavimą iš junginių, sumušimą, hemoraginį cistitą, kraujavimą iš dvylikapirštės žarnos opos, diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, kraujavimą iš nosies, akių sumušimą, kraujavimą iš virškinimo trakto, kraujavimą iš dantų, kraują išmatose, hemartrozę, vėmimą krauju, hematoma, hematuriją, atkosėjimą krauju, gausų menstruacinį kraujavimą, kraujavimą iš storosios žarnos, melena, kraujavimą iš burnos ertmės, kraujavimą iš gleivinių, kraujingas pūsleles burnos ertmėje, kraujosruvą pilvaplėvėje, petechijas, kraujavimą iš ryklės, kraujavimą po procedūros, kraujavimą iš plaučių, purpurą, kraujavimą tinklainėje, subdurinę kraujosruvą, trauminę hematoma, kraujavimą iš naviko, kraujavimą iš viršutinės virškinimo kanalo dalies ir kraujavimą iš makšties.
- 24) Hipotenzija apima hipotenziją ir ortostatinę hipotenziją.
- 25) Trombozė apima giliųjų venų trombozę, emboliją, plaučių emboliją, trombozę, tuščiosios venos trombozę ir venų trombozę.
- 26) Kosulys apima kosulį, produktyvų kosulį ir viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromą.
- 27) Dusulys apima ūminį kvėpavimo nepakankamumą, dusulį, dusulį fizinio krūvio metu, respiracinį distressą ir kvėpavimo nepakankamumą.
- 28) Burnos ertmės ir ryklės skausmas apima burnos ertmės skausmą bei burnos ertmės ir ryklės skausmą.
- 29) Plaučių edema apima ūminę plaučių edemą ir plaučių edemą.
- 30) Pilvo skausmas apima diskomforto pojūtį pilve, pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir virškinamojo trakto skausmą.
- 31) Išbėrimas apima dermatitą, akneforminį dermatitą, kontaktinį dermatitą, išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą ir niežtintįjį išbėrimą.
- 32) Skeleto raumenų skausmas apima nugaros skausmą, kaulų skausmą, šono skausmą, krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmą, skeleto raumenų skausmą, kaklo skausmą ir ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmą.
- 33) Ūminė inkstų pažaida apima ūminę inkstų pažaidą, anuriją, azotemiją, pakitusią kreatinino koncentraciją kraujyje, padidėjusią kreatinino koncentraciją kraujyje, padidėjusią karbamido koncentraciją kraujyje, inkstų nepakankamumą, sutrikusią inkstų kanalėlių funkciją ir inkstų kanalėlių nekrozę.
- 34) Nuovargis apima nuovargį ir negalavimo pojūtį.
- 35) Edema apima veido edemą, skysčių susikaupimą organizme, generalizuotą edemą, hipervolemiją, lokalizuotą edemą, periferinę edemą, periorbitalinę edemą ir periferinių audinių patinimą.
- 36) Skausmas apima skausmą ir galūnių skausmą.
- 37) Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas apima padidėjusį alanino aminotransferazės aktyvumą, padidėjusį aspartato aminotransferazės aktyvumą, padidėjusį šarminės fosfatazės aktyvumą kraujyje, padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir padidėjusį transaminazių aktyvumą.
- * Dažnis pagrįstas laboratorinių tyrimų rodmenimis. Apskaičiuoti atvejai, tik kai pacientui pasireiškė sunkiausio laipsnio reiškinys po pradinio įvertinimo.
- ** Trumpinys ICANS (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Jo simptomai ar požymiai gali būti progresuojantys ir pasireikšti kaip afazija, pakitęs sąmonės lygis, sutrikę kognityviniai gebėjimai, motorikos silpnumas, traukuliai ir galvos smegenų edema.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą apibūdinimas

Citokinų išsiskyrimo sindromas

B ląstelių ŪLL sergančių vaikų ir jaunų suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu (N = 212) citokinų išsiskyrimo sindromas buvo nustatytas 75 % pacientų (37 % jų nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinį; 0,5 % [1 pacientui] mirties atvejais).

Tebevykstančio DDBLL sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu (N = 115) citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškė 57 % pacientų (23 % jų nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinį).

Tebevykstančio FL sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu (N = 97) citokinų išsiskyrimo sindromas pasireiškė 50 % pacientų. Nebuvo nustatyta nė vieno 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinio.

Citokinų išsiskyrimo sindromo sunkumo laipsniai B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiems bei sergantiesiems DDBLL tyrimų metu buvo įvertinti pagal Penn kriterijus, kaip nurodyta toliau: 1-ojo laipsnio – nesunkios reakcijos, t. y., reakcijos, kai reikėjo skirti pagalbinių priemonių; 2-ojo laipsnio – vidutinio sunkumo reakcijos, t. y., reakcijos, kai reikėjo skirti intraveninių vaistinių preparatų; 3-iojo laipsnio – sunkios reakcijos, t. y., reakcijos, kai reikėjo skirti nedidelę vazopresorių dozę ar papildomo deguonies; 4-ojo laipsnio – pavojų gyvybei lemiančios reakcijos, t. y., kai reikėjo skirti dideles vazopresorių dozes ar pacientą intubuoti; 5-ojo laipsnio – mirtis.

Citokinų išsiskyrimo sindromo sunkumo laipsniai FL sergantiems pacientams tyrimo metu buvo įvertinti pagal Lee kriterijus, kaip nurodyta toliau: 1-ojo laipsnio – nesunkūs bendriniai simptomai, kai reikėjo skirti simptominių gydymą; 2-ojo laipsnio – simptomai, kai reikėjo skirti vidutinę intervenciją, pavyzdžiui, nedidelio deguonies tūrio tiekimą ar nedidelę vazopresorių dozę; 3-iojo laipsnio – simptomai, kai reikėjo skirti agresyvią intervenciją, pavyzdžiui, didelio deguonies tūrio tiekimą ar didelę vazopresorių dozę; 4-ojo laipsnio – pavojų gyvybei lemiantys simptomai, kai pacientą reikėjo intubuoti; 5-ojo laipsnio – mirtis.

Klinikinis citokinų išsiskyrimo sindromo valdymas nurodytas 4.4 skyriuje ir 1 lentelėje.

Infekcijos ir febrilinė neutropenija

Po Kymriah infuzijos B ląstelių ŪLL sergantiems pacientams sunkių infekcijų (3-iojo ir sunkesnio laipsnio), kurios gali lemti pavojų gyvybei ar mirtį, pasireiškė 36 % pacientų. Bendrasis jų pasireiškimo dažnis (visų sunkumo laipsnių) buvo 70 % (nepatikslinto sukėlėjo sukeltų infekcijų – 55 %, virusų sukeltų – 31 %, bakterijų sukeltų – 24 % ir grybelių sukeltų – 12 %) (žr. 4.4 skyrių). 41 % pacientų bet kurio tipo infekcijų pasireiškė per 8 savaites po Kymriah infuzijos.

DDBLL sergantiems pacientams sunkių infekcijų (3-iojo ir sunkesnio laipsnio), kurios gali lemti pavojų gyvybei ar mirtį, pasireiškė 34 % pacientų. Bendrasis jų pasireiškimo dažnis (visų sunkumo laipsnių) buvo 58 % (nepatikslinto sukėlėjo sukeltų infekcijų – 48 %, bakterijų sukeltų – 15 %, grybelių sukeltų – 11 % ir virusų sukeltų – 11 %) (žr. 4.4 skyrių). 37 % pacientų bet kurio tipo infekcijų pasireiškė per 8 savaites.

FL sergantiems pacientams sunkių infekcijų (3-iojo ar 4-ojo laipsnių) pasireiškė 16 % pacientų. Bendrasis jų pasireiškimo dažnis (visų sunkumo laipsnių) buvo 50 % (nepatikslinto sukėlėjo sukeltų infekcijų – 36 %, virusų sukeltų – 17 %, bakterijų sukeltų – 6 % ir grybelių sukeltų – 2 %) (žr. 4.4 skyrių). 19 % pacientų bet kurio tipo infekcijų pasireiškė per 8 savaites.

Sunkios febrilinės neutropenijos (3-iojo ar 4-ojo laipsnių) atvejų nustatyta 26 % B ląstelių ŪLL sergančių vaikų ir jaunų suaugusiųjų, 17 % DDBLL sergančių pacientų bei 12 % FL sergančių pacientų. Febrilinės neutropenijos valdymas prieš Kymriah infuziją ir po jos nurodytas 4.4 skyriuje.

Užsitęsios citopenijos

Dėl gydymo Kymriah ir prieš tai skirtos chemoterapijos citopenijų pasireiškia labai dažnai.

Visiems B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems tam tikru metu po Kymriah infuzijos pasireiškė 3-iojo ir 4-ojo laipsnių citopenijų. 3-iojo ir 4-ojo laipsnių citopenijos, kurios neatsistatė iki 28-osios dienos po Kymriah infuzijos ir kurios buvo nustatytos pagal laboratorinių tyrimų duomenis, yra tokios: sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (50 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (56 %), sumažėjęs limfocitų skaičius (43 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (32 %) ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija (11 %).

Visiems suaugusiems DDBLL sergantiems pacientams tam tikru metu po Kymriah infuzijos pasireiškė 3-iojo ir 4-ojo laipsnių citopenijų. 3-iojo ir 4-ojo laipsnių citopenijos, kurios neatsistatė iki 28-osios dienos po Kymriah infuzijos ir kurios buvo nustatytos pagal laboratorinių tyrimų duomenis, yra tokios: sumažėjęs trombocitų skaičius (39 %), sumažėjęs limfocitų skaičius (29 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (25 %), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (21 %) ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija (14 %).

99 % suaugusių FL sergančių pacientų tam tikru metu po Kymriah infuzijos pasireiškė 3-iojo ir 4-ojo laipsnių citopenijų. 3-iojo ir 4-ojo laipsnių citopenijos, kurios neatsistatė iki 28-osios dienos po Kymriah infuzijos ir kurios buvo nustatytos pagal laboratorinių tyrimų duomenis, yra tokios: sumažėjęs limfocitų skaičius (23 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (17 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (16 %), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (13 %) ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija (3 %).

Nervų sistemos nepageidaujamos reakcijos

Daugelis toksinio poveikio nervų sistemai simptomų pasireiškė per 8 savaites po infuzijos ir buvo laikini.

Per 8 savaites po Kymriah infuzijos B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems sunkios neurologinės nepageidaujamos reakcijos, įskaitant encefalopatijos ir (arba) delyro atvejų nustatyta 32 % pacientų (10 % jų buvo 3-iojo ar 4-ojo laipsnių). DDBLL sergantiems pacientams per 8 savaites po Kymriah infuzijos encefalopatijos ir (arba) delyro atvejų nustatyta 20 % pacientų (11 % jų buvo 3-iojo ar 4-ojo laipsnių). FL sergantiems pacientams per 8 savaites po Kymriah infuzijos šių sutrikimų nustatyta 9 % pacientų (1 % jų buvo 3-iojo ar 4-ojo laipsnių). Vertinant toksinio poveikio nervų sistemai atvejus FL sergantiems pacientams, 4 % pacientų buvo nustatytas su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) (1 % buvo 3-iojo ar 4-ojo laipsnių atvejų), ir visi atvejai pasireiškė per 8 savaites po Kymriah infuzijos.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemijos atvejų nustatyta 49 % pacientų, kurie Kymriah buvo gydomi nuo recidyvavusios ar atsparios (r/a) ŪLL, 17 % pacientų, sirgusių r/a DDBLL, bei 17 % pacientų, sirgusių r/a FL.

Nėščioms moterims, kurioms buvo skirtas gydymas Kymriah, gali pasireikšti hipogamaglobulinemija. Kymriah gydytų moterų naujagimiams reikia ištirti imunoglobulinų koncentraciją.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu humoralinis tisagenlekleucelo imunogeniškumas buvo įvertintas serume nustatant antikūnus prieš graužikų CAR19 (anti-mCAR19) prieš vaistinio preparato infuziją ir po jos. Daugumai pacientų buvo nustatoma anti-mCAR19 antikūnų dar prieš vaistinio preparato infuziją: ŪLL sirgusių vaikų ir jaunų suaugusiųjų grupėje (tyrimas B2202, B2205J, B2001X, 84,0 %), DDBLL sirgusių suaugusiųjų grupėje (tyrimas C2201, 93,9 %) bei FL sirgusių suaugusiųjų grupėje (tyrimas E2202, 66,0 %).

Gydymo sukeltų anti-mCAR19 antikūnų nustatyta 40,5 % ŪLL (B2202), sirgusių vaikų ir jaunų suaugusiųjų, 8,7 % DDBLL sirgusių suaugusių pacientų bei 28,7 % FL sirgusių suaugusių pacientų. Prieš vaistinio preparato vartojimą nustatomi ir gydymo sukelti antikūnai nebuvo susiję su poveikiu klinikiniam atsakui ir neįtakoję tisagenlekleucelo ekspansijos bei išlikimo. Neturima duomenų, kad prieš vaistinio preparato vartojimą nustatomų ir gydymo sukeltų anti-mCAR19 antikūnų buvimas įtakotų Kymriah saugumą ar veiksmingumą.

B ląstelių ŪLL sirgusiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems, r/a DDBLL sirgusiems suaugusiems pacientams bei FL sirgusiems suaugusiems pacientams nebuvo stebėta T ląstelių sukeliama imuninio atsako.

Vaikų populiacija

Tisagenlekleucelo saugumas (r/r) B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams nuo 3 metų amžiaus ir vyresniems buvo įvertintas 212 pacientų, atlikus vieną pagrindinį B2202 bei du papildomus B2205J ir B2001X klinikinius tyrimus, kuriuose dauguma pacientų (81 %) buvo jaunesni nei 18 metų (65/79 B2202, 54/64 B2205J ir 52/69 B2001X). Nepageidaujama reakcijų vaikams dažnis, tipas ir sunkumas nurodyti „Saugumo duomenų santraukoje“ ir anksčiau esančioje 2 lentelėje.

Tisagenlekleucelo saugumas (r/r) B ląstelių ŪLL sergantiems jaunesniems nei 3 metų amžiaus vaikams buvo ištirtas stebėjimo tyrime B2401 (n = 43), kurio metu bendra saugumo patirtis iš esmės atitiko žinomą tisagenlekleucelo saugumo profilį.

Patirtis po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas buvo sužinota po Kymriah pateikimo į rinką iš spontaninių pranešimų su atvejų aprašymais, literatūroje aprašytų atvejų, išplėstinės prieigos programų ir klinikinių tyrimų (kitokių nei tarptautiniai registracijai skirti tyrimai) duomenų. Kadangi apie šias reakcijas buvo pranešta savanoriškai, o vaistinio preparato vartojusios populiacijos dydis nežinomas, ne visada įmanoma patikimai apskaičiuoti jų pasireiškimo dažnį arba nustatyti priežastinį ryšį su tisagenlekleucelo ekspozicija.

Dažnis nežinomas: anafilaksinė reakcija / su infuzija susijusi reakcija, toksinis poveikis nervų sistemai.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie perdozavimą pranešimų negauta.

Perdozavimo atveju yra padidėjusi tikimybė susirgti CIS, įskaitant sunkiu CIS. Apie būklės stebėjimą žr. 4.2 skyrių; apie CIS simptomus ir gydymą žr. 4.4 skyrių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinės medžiagos, kiti priešvėžiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XL04.

Veikimo mechanizmas

Tisagenlekleucelas yra autologinių imuninių ląstelių vaistinis preparatas nuo vėžio; gaminant šį vaistinį preparatą ir naudojant transgeną, koduojantį chimerinį antigeno receptorių (CAR), perprogramuojamos paties paciento T ląstelės, kad jos atpažintų ir eliminuotų CD19 ekspresuojančias ląsteles. CAR sudaro graužikų vienos grandinės antikūno fragmentas, kuris atpažįsta CD19 ir kuris yra sujungtas su viduląsteline signalus perduodančia sritimi iš 4-1BB (CD137) bei CD3 zeta. CD3 zeta dalis yra svarbi inicijuojant T ląstelių aktyvinimą ir lemiant priešvėžinį veikimą, tuo tarpu 4-1BB dalis didina tisagenlekleucelo pasiskirstymą ir išlikimą organizme. Prisijungęs prie CD19 ekspresuojančių ląstelių, CAR perduoda signalą ir tokiu būdu didina T ląstelių ekspansiją bei ilgina tisagenlekleucelo išlikimą organizme.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL)

Gydymo Kymriah saugumas ir veiksmingumas recidyvavusia ar atsparia (r/a) B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams iki 25 metų amžiaus (įskaitytinai) buvo ištirti iš viso 203 pacientams atlikus vieną pagrindžiamąjį (B2202, n = 79) bei du papildomus (B2205J, n = 64, ir B2101J, n = 60) atvirusius, vienos šakos, I/II fazės tyrimus. Visiems pacientams prieš pradėdant dalyvauti tyrime ar tyrimo pradžioje leukaferozės būdu buvo surinktos ir užšaldytos ląstelės.

Pagrindžiamasis klinikinis tyrimas B2202 (ELIANA) yra daugiacentris, vienos šakos, II fazės tyrimas su r/a B ląstelių ŪLL sergančiais vaikais ir jaunais suaugusiais. Į tyrimą buvo įtraukti 97 pacientai, o 79 iš jų buvo skirta Kymriah infuzija; 8 pacientams (8 %) nebuvo įmanoma pagaminti Kymriah; dalyvavimo tyrime nutraukimo prieš Kymriah infuzijos sulėidimą priežastys buvo tokios: mirtis (n = 7; 7 %) ar nepageidaujimų reiškinų pasireiškimas (n = 3; 3 %) laukiant Kymriah pagaminimo klinikinio tyrimo metu. Tyrimo stebėjimo laikotarpio trukmės (apibrėžiamos kaip laikas nuo Kymriah infuzijos iki stebėjimo laikotarpio pabaigos ar pasitraukimo iš šio laikotarpio datos dar iki duomenų analizės dienos) mediana buvo 16,0 mėnesio (svyravimo ribos: 0,4-34,4 mėnesio). Laikotarpio nuo Kymriah infuzijos iki duomenų analizės dienos trukmės mediana buvo 24,2 mėnesio (svyravimo ribos: 4,5-35,1 mėnesio). Šis tyrimas dar tebetęsiamas.

Svarbiausieji pradiniai duomenys apie pacientus, kurie buvo įtraukti į tyrimą ir kuriems buvo skirta vaistinio preparato infuzija, pateikiami 3 lentelėje. Daugumai pacientų (69 iš 79, 87 %) laukiant Kymriah buvo skirtas palaikomasis gydymas. Iš viso 76 iš 79 pacientų (96 %), kuriems buvo sulėista Kymriah, po įtraukimo į tyrimą ir prieš vienkartinės Kymriah dozės infuziją taip pat buvo skirta limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija (limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos skyrimo sąlygas žr. 4.2 skyriuje).

3 lentelė. Tyrimas B2202: pradiniai duomenys apie pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimą ir kuriems buvo skirta vaistinio preparato infuzija, populiaciją

	Įtraukti į tyrimą N = 97 n (%)	Skirta infuzija N = 79 n (%)
Amžius (metai)		
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediana (mažiausioji – didžiausioji reikšmė)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Amžiaus kategorija (metai) - n (%)		
< 10 metų	40 (41,2)	32 (40,5)
≥ 10 metų ir < 18 metų	40 (41,2)	33 (41,8)
≥ 18 metų	17 (17,5)	14 (17,7)
Lytis - n (%)		
Vyriškoji	54 (55,7)	45 (57,0)
Moteriškoji	43 (44,3)	34 (43)
Ligos pobūdis - n (%)		
Pirminė atspari liga ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Recidyvavusi liga ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Anksčiau atlikta kamieninių ląstelių transplantacija - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Pirminė atspari liga: iki įtraukimo į tyrimą niekada nebuvo pasiekta morfologinė visiška remisija (VR).		
² Recidyvavusi liga: buvo pasireiškęs bent vienas recidyvas iki įtraukimo į tyrimą.		

Veiksmingumas buvo nustatytas pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y., įvertinus Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) nustatytą bendrąją remisijos dažnį (BRD), kuris apima geriausią bendrąją atsaką kaip visišką remisiją (VR) arba visišką remisiją su nevisišku kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymu (VRn), per 3 mėnesių laikotarpį po infuzijos, o taip pat antrines vertinamąsias baigtis, įskaitant remisijos trukmę (RT) ir pacientų dalį, kuriems buvo pasiektas VR arba VRn rodmuo ir minimalios likutinės ligos (MLL) rodiklis < 0,01 %, nustatytas tiriant tėkmės citometrijos būdu (MLL-neigiama liga). Šio tyrimo veiksmingumo duomenų analizės rezultatai pateikti 4 lentelėje. BRD rodiklis buvo panašus visuose pacientų pogrupiuose. Aštuoniems pacientams (10,1 %), kuriems po Kymriah infuzijos buvo pasiektos VR/VRn, buvo atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija remisijos laikotarpiu, o 6 iš šių pacientų (7,6 %) transplantacija buvo atlikta remisijos laikotarpiu per pirmuosius 6 mėnesius po infuzijos. Kymriah buvo leidžiamas specializuotoje gydymo įstaigose stacionaro ir ambulatorinėmis sąlygomis.

4 lentelė. Tyrimas B2202: veiksmingumo rezultatai recidyvavusia ar atsparia B ląstelių ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams

Pagrindinė vertinamoji baigtis	Įtraukti į tyrimą N = 97	Skirta infuzija N = 79
Bendrasis remisijos dažnis (BRD)^{1,2}, n (%) 95 % PI	65 (67,0) (56,7; 76,2) p < 0,0001	65 (82,3) (72,1; 90,0) p < 0,0001
VR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
VRn ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys	N = 97	N = 79
VR arba VRn su MLL neigiamu rodikliu kaulų čiulpuose ^{5,6} , n (%) 95 % PI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p < 0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p < 0,0001
Remisijos trukmė (RT)⁷	N = 65	N = 65
% reiškinių nebuvimo tikimybė po 12 mėnesių	66,3	66,3
% reiškinių nebuvimo tikimybė po 18 mėnesių	66,3	66,3
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	Nepasiekta (20,0; NĮ ⁹)	Nepasiekta (20,0; NĮ)
Kitos antrinės vertinamosios baigtys	N = 97	N = 79
Bendrasis išgyvenamumas (BI)⁸		
% išgyvenamumo tikimybė po 12 mėnesių	69,8	76,4
% išgyvenamumo tikimybė po 24 mėnesių	56,9	66,3
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	Nepasiekta (19,4; NĮ)	Nepasiekta (28,2; NĮ)
<p>¹ Būtina, kad remisija išliktų bent 28 dienas be klinikinių atkryčio požymių.</p> <p>² Nominalioji vienakryptė tiksli p reikšmė pagal H0: BRD ≤ 20 %, lyginant su Ha: BRD > 20 %.</p> <p>³ VR (visiška remisija) buvo apibrėžiama kaip < 5 % blastų kaulų čiulpuose, kraujyje cirkuliuojančių blastų turi būti < 1 %, neturi būti ligos požymių už kaulų čiulpų ribų, taip pat turi būti visiškas ląstelių periferiniame kraujyje skaičiaus atsistatymas (trombocitų > 100 000/μl ir absoliutūs neutrofilų skaičius [ANS] > 1 000/μl) neatlikus kraujo perpylimo.</p> <p>⁴ VRn (visiška remisija su nevisišku kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymu) buvo apibrėžiama kaip < 5 % blastų kaulų čiulpuose, cirkuliuojančių blastų kraujyje turi būti < 1 %, neturi būti ligos požymių už kaulų čiulpų ribų ir yra nevisiškas ląstelių periferiniame kraujyje skaičiaus atsistatymas atlikus kraujo perpylimą ar jo neatlikus.</p> <p>⁵ MLL (minimalios likutinės ligos) neigiamas rodiklis buvo apibrėžiamas kaip MLL rodiklis, nustatytas tiriant tėkmės citometrijos būdu, < 0,01 %.</p> <p>⁶ Nominalioji vienakryptė tiksli p reikšmė pagal H0: MLL neigiamos remisijos dažnis ≤ 15 %, lyginant su Ha: > 15 %.</p> <p>⁷ RT buvo apibrėžiama kaip laikas nuo VR ar VRn pradžios iki ligos atkryčio ar mirties dėl pagrindinės indikacijos, priklausomai nuo to, kuris reiškinys pasireiškė anksčiau (N = 65).</p> <p>⁸ BI buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo KymriaH infuzijos datos iki mirties dėl bet kokios priežasties datos pacientams, kuriems buvo skirta vaistinio preparato infuzija, arba laikas nuo įtraukimo į tyrimą datos iki mirties dėl bet kokios priežasties datos pacientams, kurie buvo įtraukti į klinikinį tyrimą.</p> <p>⁹ Neįvertinamas.</p>		

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *Health-related quality of life – HRQoL*) buvo įvertinta pagal PedsQL ir EQ-5D klausimynų, kuriuos pildė 8 metų ir vyresni pacientai, rezultatus (n = 61). Vertinant atsakiusių pacientų (n = 51) duomenis nustatyta, kad vidutinis bendrojo PedsQL įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių (SN) buvo 13,1 (13,45) po 3 mėnesių, 15,4 (16,81) po 6 mėnesių ir 25,0 (19,09) po 12 mėnesių, o vidutinis EQ-5D VAS balo pokytis nuo pradinių reikšmių (SN) buvo 16,0 (16,45) po 3 mėnesių, 15,3 (18,33) po 6 mėnesių ir 21,7 (17,14) po 12 mėnesių; šie duomenys rodo bendrąjį kliniškai reikšmingą HRQoL įvertinimo pagerėjimą po Kymriah infuzijos.

Papildomas tyrimas B2205J (ENSIGN) buvo daugiacentris, vienos šakos, II fazės tyrimas su (r/a) B ląstelių ŪLL sergančiais vaikais ir jaunais suaugusiais pacientais. Šio tyrimo planas buvo panašus kaip ir pagrindžiamojo tyrimo B2202 planas, ir į juos buvo įtrauktos panašios pacientų populiacijos. Pagrindinis šių dviejų tyrimų skirtumas buvo pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties BRD apibrėžimas, kadangi B2205J tyrimo metu BRD rodmuo buvo vertinamas per 6 mėnesių laikotarpį po Kymriah infuzijos, o pagrindžiamojo tyrimo metu šis rodmuo buvo vertinamas per 3 mėnesių laikotarpį. Iš 75 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimą, 64 pacientams buvo skirta Kymriah infuzija; 5 pacientams (6,7 %) nebuvo įmanoma pagaminti Kymriah, o 6 pacientai (8,0 %) mirė klinikinio tyrimo laikotarpiu laukdami, kol bus pagamintas Kymriah. Tyrimo stebėjimo laikotarpio trukmės (apibrėžiamos kaip laikas nuo Kymriah infuzijos iki stebėjimo laikotarpio pabaigos ar pasitraukimo iš šio laikotarpio datos dar iki galutinės duomenų analizės dienos) mediana buvo 12,2 mėnesio (svyravimo ribos: 0,4-49,3 mėnesio). Laikotarpio nuo Kymriah infuzijos iki duomenų analizės dienos trukmės mediana buvo 31,7 mėnesio (svyravimo ribos: 17,6-56,0 mėnesio).

Pacientų, kuriems buvo skirta infuzija, amžiaus mediana buvo 12,5 metų (svyravimo ribos: nuo 3 iki 25 metų), 34 pacientai (53,1 %) buvo moteriškosios lyties, o 30 pacientų (46,9 %) buvo vyriškosios lyties, 10,9 % pacientų nustatyta pirminė atspari liga, 89,1 % – recidyvavusi liga, o 43,8 % pacientų anksčiau buvo atlikta bent viena kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Visų į tyrimą įtrauktų pacientų pradinės ligos ypatybės buvo panašios, taip pat buvo panašūs amžius (amžiaus mediana 13,0 metų, svyravimo ribos: nuo 3 iki 25 metų), lytis (46,7 % moteriškosios lyties ir 53,3 % vyriškosios lyties), pirminis ligos atsparumas (10,7 %) ir anksčiau skirtos transplantacijos anamnezė (42,7 %). Daugeliui pacientų, kuriems buvo skirta infuzija (57 iš 64; 89,1 %), laukiant Kymriah buvo skirta palaikomoji chemoterapija. Iš viso 60 pacientų iš 64 (93,8 %), kuriems buvo skirta Kymriah infuzija, po įtraukimo į tyrimą ir prieš vienos Kymriah dozės infuziją taip pat buvo skirta ir limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija.

Veiksmingumas buvo nustatytas pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y., įvertinus NPK nustatytą BRD rodmenį, kuris apėmė geriausią bendrąjį atsaką kaip VR arba VRn, kurios per 6 mėnesių laikotarpį po infuzijos išliko bent 28 dienas, o taip pat pagal antrines vertinamąsias baigtis, įskaitant remisijos trukmę (RT), pacientų dalį, kuriems buvo pasiektas VR arba VRn rodmuo ir MLL-neigiamos ligos rodiklis, bei BI rodmenį. Tarp tų pacientų, kuriems buvo skirta vaistinio preparato infuzija, BRD rodmuo buvo nustatytas 45 pacientams (70,3 %; 59,4 % pasiekta VR, o 10,9 % VRn). VR arba VRn ir MLL-neigiamos ligos kaulų čiulpuose rodmenys nustatyti 43 pacientams (67,2 %). RT mediana nebuvo pasiekta, o reiškinio nebuvimo tikimybė po 12 mėnesių buvo 70,5 %. Išgyvenamumo tikimybė po 24 mėnesių buvo 54,7 %, o apskaičiuotoji BI rodmens mediana buvo 29,9 mėnesio (95 % PI: 15,1; 42,4). BI rezultatai buvo patvirtinti atnaujinus BI rodmens analizę (t. y. BI rodmens mediana buvo 29,9 mėnesio [95 % PI: 15,2; nepasiekta], o išgyvenamumo tikimybė po 24 mėnesių buvo 57,6 %; kai BI rodmens stebėjimo trukmės mediana buvo 25,9 mėnesio), į kurią buvo įtraukti pacientų, perėjusių į atskirą ilgalaikės trukmės stebėjimo tyrimą, duomenys. Septyniems pacientams (10,9 %), kuriems po Kymriah infuzijos buvo pasiektos VR/VRn, klinikinio tyrimo metu buvo atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija remisijos laikotarpiu, o 5 iš šių pacientų (7,8 %) transplantacija buvo atlikta per pirmuosius 6 mėnesius po infuzijos. Analizuojant veiksmingumo rezultatus visų į tyrimą įtrauktų pacientų tarpe (n = 75) nustatyta, kad BRD rodmuo buvo 60,0 % (50,7 % pasiekė VR, o 9,3 % pasiekė VRn; 57,3 % nustatytas MLL-neigiamos ligos kaulų čiulpuose rodmuo). Nustatytas bendrasis išgyvenamumas visų į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijoje atitiko nustatytąjį rodmenį pacientų, kuriems buvo skirta infuzija, populiacijoje.

Specialios pacientų grupės

Nebuvo nustatyta vaistinio preparato veiksmingumo ir saugumo skirtumų tarp skirtingų pacientų amžiaus grupių.

Pacientai, kuriems yra aktyvi CNS leukemija

Iš keturių pacientų, kuriems buvo nustatyta aktyvi CNS leukemija (t. y., CNS-3) ir kurie buvo įtraukti į tyrimą B2101J, trims pasireiškė citokinų išsiskyrimo sindromas (2-4-ojo laipsnių) bei praeinantys nervų sistemos sutrikimai (1-3-iojo laipsnių), kurie išnyko per 1-3 mėnesius po infuzijos. Vienas pacientas mirė dėl ligos progresavimo, o likusiems trims pacientams buvo pasiekta VR ar VRn ir jie išgyveno 1,5-2 metus po infuzijos.

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL)

Gydymo Kymriah saugumas ir veiksmingumas recidyvavusia ar atsparia (r/a) difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo skirtos ≥ 2 eilės chemoterapijos, įskaitant rituksimabą ir antracikliną, arba kuriems liga recidyvavo po atliktos autologinių kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT), buvo ištirti atlikus atvirąjį, pagrindžiamąjį, vienos šakos tyrimą. Į tyrimą C2201 nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta T ląstelėmis ar histiocitais turtinga didelių B ląstelių limfoma (THTBLL), pirminė odos didelių B ląstelių limfoma, pirminė tarpuplaučio B ląstelių limfoma (PTBLL), EBV-teigiama DDBLL senyviems pacientams, Richter transformacija ar Burkitt limfoma.

Pagrindžiamasis klinikinis tyrimas C2201 (JULIET) yra daugiacentris, vienos šakos, II fazės tyrimas su recidyvavusia ar atsparia DDBLL sergančiais suaugusiais pacientais. Į tyrimą buvo įtraukti 167 pacientai, o 115 iš jų buvo skirta Kymriah infuzija. Maždaug 31 % pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime prieš Kymriah skyrimą. 13 pacientų (8 %) nebuvo įmanoma pagaminti Kymriah. Kitos nutraukimo prieš Kymriah infuzijos suleidimą priežastys buvo tokios: mirtis (n = 16; 10 %), gydytojo sprendimas ar pagrindinės ligos progresavimas (n = 16; 10 %), paciento sprendimas (n = 2; 1 %), nukrypimai nuo protokolo (n = 1; 1 %) arba nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas (n = 4; 2 %) laukiant Kymriah pagaminimo klinikinio tyrimo metu. Tyrimo stebėjimo laikotarpio trukmės (apibrėžiamos kaip laikas nuo Kymriah infuzijos iki stebėjimo laikotarpio pabaigos ar pasitraukimo iš šio laikotarpio datos dar iki duomenų analizės dienos) mediana buvo 7,7 mėnesio (svyravimo ribos: 0,4-50,0 mėnesio). Laikotarpio nuo Kymriah infuzijos iki duomenų analizės dienos trukmės mediana buvo 40,3 mėnesio (svyravimo ribos: 24,0-52,6 mėnesio). Šis tyrimas dar tebetęsiasi.

Svarbiausieji pradiniai duomenys apie pacientus, kurie buvo įtraukti į tyrimą ir kuriems buvo skirta vaistinio preparato infuzija, pateikiami 5 lentelėje. Visiems pacientams prieš pradėdant dalyvauti tyrime ar tyrimo pradžioje leukaferozės būdu buvo surinktos ir užšaldytos ląstelės vaistinio preparato gamybai. Daugumai pacientų (103 iš 115, 90 %) ligos stabilizavimui buvo skirtas palaikomasis gydymas. Šio palaikomojo gydymo tipas ir trukmė buvo parenkami gydytojo sprendimu. 107 iš 115 pacientų (93 %) prieš Kymriah infuziją buvo skirta limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija. Kymriah buvo skirtas kaip vienkartinė ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių) intraveninė infuzija specializuotoje gydymo įstaigoje stacionaro ar ambulatorinėmis sąlygomis.

5 lentelė. Tyrimas C2201: pradiniai duomenys apie pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimą ir kuriems buvo skirta vaistinio preparato infuzija, populiaciją

	Įtraukti į tyrimą N = 167 n (%)	Skirta infuzija N = 115 n (%)
Amžius (metai)		
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediana (mažiausioji – didžiausioji reikšmės)	58 (22 – 76)	56 (22 – 76)
Amžiaus kategorija (metai) - n (%)		
< 65 metų	120 (71,9)	89 (77,4)
≥ 65 metų	47 (28,1)	26 (22,6)
Lytis - n (%)		
Vyriškoji	105 (62,9)	71 (61,7)
Moteriškoji	62 (37,1)	44 (38,3)
Anksčiau atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KLT) - n (%)		
Ne	93 (55,7)	59 (51,3)
Taip	74 (44,3)	56 (48,7)
III/IV stadijos liga įtraukimo į tyrimą metu - n (%)		
Ne	36 (21,6)	27 (23,5)
Taip	131 (78,4)	88 (76,5)
Anksčiau skirtų priešvėžinio gydymo eilių skaičius – 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)
Ligos pobūdis - n (%)		
Atspari paskutiniosios eilės gydymui	98 (58,7)	63 (54,8)
Recidyvavo po paskutiniosios eilės gydymo	69 (41,3)	52 (45,2)

Kymriah veiksmingumas buvo nustatytas pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y., įvertinus Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) nustatytą geriausią bendrojo atsako dažnio (BAD) rodiklį, kuris apima visišką atsaką (VA) ir dalinį atsaką (DA), o taip pat pagal antrines vertinamąsias baigtis, įskaitant atsako trukmę (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Tyrimas C2201: veiksmingumo rezultatai recidyvavusia ar atsparia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilių

	Įtraukti pacientai N = 167	Skirta infuzija N = 115
Pagrindinė vertinamoji baigtis¹	N = 147	N = 99
Bendrasis atsako dažnis (BAD) (VA+DA)², n (%)	54 (36,7)	54 (54,5)
95 % PI	(28,9; 45,1)	(44,2; 64,6)
VA, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
DA, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Atsakas po 3 mėnesių	N = 147	N = 99
BAD (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
VA (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Atsakas po 6 mėnesių	N = 147	N = 99
BAD (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
VA (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Atsako trukmė (AT)³	N = 54	N = 54
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	Nepasiekta (10,0; NI ⁵)	Nepasiekta (10,0; NI ⁵)
% recidyvo nebuvimo tikimybė po 12 mėnesių	63,4	63,4
% recidyvo nebuvimo tikimybė po 18 mėnesių	63,4	63,4
% recidyvo nebuvimo tikimybė po 24 mėnesių	60,8	60,8
% recidyvo nebuvimo tikimybė po 30 mėnesių	60,8	60,8
Kitos antrinės vertinamosios baigtys	N = 167	N = 115
Bendrasis išgyvenamumas (BI)⁴		
% išgyvenamumo tikimybė po 12 mėnesių	41,0	48,2
% išgyvenamumo tikimybė po 24 mėnesių	33,3	40,4
% išgyvenamumo tikimybė po 36 mėnesių	29,0	36,2
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹ Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo analizuojama visiems pacientams, kuriems Kymriah vaistinis preparatas buvo pagamintas Novartis US gamykloje. ² BAD yra apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems pasiektas geriausias bendrasis atsakas (GBA), t. y., visiškasis atsakas (VA) ar dalinis atsakas (DA), pagal Lugano atsako kriterijus (<i>Cheson, 2014</i>); pacientams, kuriems infuzija nebuvo skirta, GBA buvo įvertintas kaip nežinomas (t. y., buvo įvertinta, kad atsakas nepasiektas). ³ AT buvo apibrėžiama kaip laikas nuo VA arba DA pasiekimo iki ligos atkryčio ar mirties dėl DDBLL (priklausomai nuo to, kuris buvo pasiektas anksčiau). ⁴ BI buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo Kymriah infuzijos datos iki mirties dėl bet kurios priežasties datos FAS populiacijoje (N = 115) arba laikas nuo įtraukimo į tyrimą datos iki mirties dėl bet kurios priežasties datos į klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams (N = 167). ⁵ Neįvertinamas.		

Tarp tų 41 paciento, kuriems buvo pasiektas VA, 16 pacientų iš pradžių bendrasis ligos atsakas buvo įvertintas kaip DA, kuris ilgainiui pagerėjo iki VA; daugeliui pacientų (13 iš 16) ši DA konversija į VA buvo pasiekta per 6 mėnesius nuo tisagenlekleucelo infuzijos. BAD rodiklis buvo panašus visuose pacientų pogrupiuose.

Folikulinė limfoma (FL)

Gydymo Kymriah saugumas ir veiksmingumas recidyvavusia ar atsparia (r/a) folikuline limfoma (FL) sergantiems suaugusiems pacientams buvo ištirti atlikus atvirąjį, daugiacentrį, vienos šakos, II fazės tyrimą (E2202, N = 97).

Į šį pagrindžiamąjį tyrimą E2202 (ELARA) buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo nustatyta atspari liga arba liga recidyvavo per 6 mėnesius nuo antrosios ar paskesnės eilės sisteminio poveikio gydymo (įskaitant gydymą anti-CD20 antikūnu ir alkilinančiu preparatu) pabaigos, kuriems liga recidyvavo skiriant palaikomąjį gydymą anti-CD20 antikūnu arba per 6 mėnesius nuo pastarojo gydymo pabaigos (prieš tai skyrus bent dvejų eilių gydymą) ar kuriems liga recidyvavo po atliktos autologinių kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT). Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta aktyvių ar sunkių infekcijų, transformuota limfoma ar kitos agresyvios limfomos, įskaitant 3b laipsnio FL sergančius pacientus, bei tie pacientai, kuriems anksčiau buvo atlikta alogeninių KKLT ar kuriems nustatytas aktyvus ligos išplitimas CNS.

Iš 98 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimą ir kuriems atlikta leukaferėzė, 97 pacientams buvo skirta Kymriah infuzija. Vienas pacientas pasiekė visišką atsaką prieš infuzijos pradžią, ir tai buvo siejama su anksčiau skirtu paskutiniosios eilės gydymu, todėl prieš infuzijos pradžią gydytojo sprendimu pacientas nutraukė dalyvavimą tyrime. Visiems pacientams prieš pradėdant dalyvauti tyrime ar tyrimo pradžioje leukaferėzės būdu buvo surinktos ir užšaldytos ląstelės vaistinio preparato gamybai. Kymriah buvo pagamintas ir pateiktas visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams. Tyrimo stebėjimo laikotarpio trukmės (apibrėžiamos kaip laikas nuo Kymriah infuzijos iki stebėjimo laikotarpio pabaigos ar pasitraukimo iš stebėjimo iki duomenų analizės dienos) mediana buvo 18,6 mėnesio (svyravimo ribos: 1,8-29,9 mėnesio). Laikotarpio nuo Kymriah infuzijos iki duomenų analizės dienos trukmės mediana buvo 20,8 mėnesio (svyravimo ribos: 14,4-29,9 mėnesio). Šis tyrimas dar tebetęsiamas.

Tarp 97 pacientų, kuriems buvo skirta Kymriah infuzija, 94 pacientams tyrimo pradžioje buvo išmatuojama liga, įvertinta Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK), todėl šie pacientai buvo įtraukti į veiksmingumo analizės grupę (VAG).

Svarbiausieji pradiniai duomenys apie pacientus, kurie buvo įtraukti į tyrimą ir kurie priskirti VAG, pateikiami 7 lentelėje. Maždaug pusei pacientų (44 iš 94; 47 %) tarp leukaferėzės ir Kymriah infuzijos ligos stabilizavimui buvo skirtas palaikomasis gydymas, ir visiems pacientams buvo skirta limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija. Visiems pacientams, kuriems skirta vaistinio preparato infuzija, buvo skirta vienkartinė Kymriah infuzija į veną specializuotoje gydymo įstaigoje stacionaro ar ambulatorinėmis (18 %) sąlygomis.

7 lentelė. Tyrimas E2202: pradiniai duomenys apie į tyrimą įtrauktų pacientų ir VAG populiacijas

	Įtraukti į tyrimą N = 98 n (%)	VAG* N = 94 n (%)
Amžius (metai)		
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediana (mažiausioji – didžiausioji reikšmės)	57,5 (29 – 73)	57,0 (29 – 73)
Amžiaus kategorija (metai) – n (%)		
< 65 metų	74 (75,5)	70 (74,5)
≥ 65 metų	24 (24,5)	24 (25,5)
Lytis – n (%)		
Vyriškoji	65 (66,3)	64 (68,1)
Moteriškoji	33 (33,7)	30 (31,9)
III/IV stadijos liga įtraukimo į tyrimą metu – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Didelis FLIPI balas¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Didelės apimties liga tyrimo pradžioje² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Anksčiau skirtų priešvėžinio gydymo eilių skaičius – 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)
Mediana (mažiausioji – didžiausioji reikšmės)	4,0 (2,0 – 13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Ligos pobūdis – n (%)		
Atspari paskutiniosios eilės gydymui	76 (77,6)	74 (78,7)
Recidyvavo po paskutiniosios eilės gydymo	17 (17,3)	17 (18,1)
Dvigubas atsparumas³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Ligos progresavimas per 24 mėnesius (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Anksčiau atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Anksčiau skirtas PI3K inhibitorius – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Pacientai, kuriems skirta vaistinio preparato infuzija ir kuriems tyrimo pradžioje buvo išmatuojama liga, įvertinta Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK), šie pacientai buvo įtraukti į veiksmingumo analizės grupę.		
¹ FLIPI skalė apima 5 prognostinius veiksnys; FLIPI = suma (kai prognostinis veiksnys = „Taip“); nedidelis balas: atitinka 0-1 kriterijų; vidutinis balas: atitinka 2 kriterijus; didelis balas: atitinka 3 ar daugiau kriterijų.		
² Didelės apimties liga nustatoma NPK ir apibrėžiama kaip vaizdiniuose tyrimuose nustatomas > 7 cm skersmens navikas limfmazgyje ar kituose audiniuose arba navikai bent 3 limfmazgių srityse, kurių kiekvieno skersmuo yra > 3 cm.		
³ Dvigubas atsparumas apibrėžiamas, kai pacientai nereagavo į gydymą anti-CD20 antikūnų ir alkilinančiais preparatais (skiriant bet kokią jų schemą) arba liga recidyvavo per 6 mėnesius nuo šio gydymo pabaigos.		
⁴ POD24 (angl. <i>progression of disease</i>) rodmuo: pacientai, kuriems nustatytas pirminis atsparumas arba kuriems pasireiškė ligos progresavimas per 24 mėnesius nuo pirmos eilės gydymo schemas su anti-CD20 monokloniniais antikūnais pradžios.		

Kymriah veiksmingumas buvo nustatytas pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y. įvertinus visiško atsako dažnį (VAD), nustatytą nuo paskirtos infuzijos iki ligos progresavimo arba naujo gydymo pradžios. VAD rodmuo buvo nustatytas NPK, remiantis Lugano klasifikacijos kriterijais (*Cheson, 2014*). Antrinės vertinamosios baigtys apėmė bendrąjį atsako dažnį (BAD), atsako trukmę (AT), išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP) ir bendrąjį išgyvenamumą (BI). Laikotarpio nuo įtraukimo į tyrimą iki infuzijos trukmės mediana buvo 46 dienos (svyravimo ribos: 23-127 dienos). Pirmasis ligos įvertinimas buvo numatytas atlikti 3-įjį mėnesį po infuzijos.

8 lentelė. Tyrimas E2202: veiksmingumo rezultatai recidyvavusia ar atsparia folikuline limfoma (FL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo eilių

	Įtraukti pacientai N = 98	VAG pacientai* N = 94
Visiško atsako dažnis (VAD)¹, įvertintas NPK		
n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
95 % PI	(58,2; 77,4)	(58,8; 78,3)
Bendrasis atsako dažnis (BAD)², įvertintas NPK		
n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Atsako trukmė (AT)³, įvertinta NPK	N = 84	N = 81
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NĮ (20,9; NĮ)	NĮ (15,6; NĮ)
% recidyvo nebuvimo tikimybė po 9 mėnesių (95 % PI)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
PI – pasikliautinis intervalas, NĮ – neįvertinamas. * Pacientai, kuriems skirta vaistinio preparato infuzija ir kuriems tyrimo pradžioje buvo išmatuojama liga, įvertinta Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK), šie pacientai buvo įtraukti į veiksmingumo analizės grupę. ¹ Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo VAD rodmuo, įvertintas NPK pagal Lugano atsako kriterijus (<i>Cheson, 2014</i>) ir apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems pasiektas geriausias bendrasis atsakas (GBA) buvo visiškas atsakas (VA). Pacientas, kuriam nebuvo skirta vaistinio preparato infuzija, buvo priskirtas atsako nepatyrusių pacientų grupei. ² BAD rodmuo buvo apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems pasiektas GBA buvo VA arba dalinis atsakas (DA). Pacientas, kuriam nebuvo skirta vaistinio preparato infuzija, buvo priskirtas atsako nepatyrusių pacientų grupei. ³ AT rodmuo buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo VA arba DA pasiekimo iki ligos atkryčio ar mirties dėl FL (priklausomai nuo to, kuris buvo pasiektas anksčiau).		

Visiems atsaką patyrusiems pacientams jų pirmasis atsakas (VA arba DA) buvo pasiektas pirmojo ligos įvertinimo, atlikto 3-įjį mėnesį po infuzijos, metu. Iš 65 pacientų, kuriems galiausiai buvo pasiektas VA, 15 pacientų (16 %) iš pradžių buvo nustatytas DA. Daugeliui pacientų DA pasikeitė į VA per 6 mėnesius nuo infuzijos. Nė vienam pacientui, kuriam buvo skirta Kymriah infuzija ir kuriam tęsėsi atsakas (VA arba DA) nebuvo atlikta transplantacija.

Tikimybė, kad pacientui atsakas tęsis (AT) ≥ 9 mėnesius, buvo 76 % (95 % PI: 64,9; 84,3), tuo tarpu tikimybė, kad VA pasiekusiam pacientui atsakas tęsis ≥ 9 mėnesius, buvo 87 % (95 % PI: 75,6; 93,3).

Pacientų pogrupių analizė parodė, kad iš esmės VAD rodmenys įvertinimas buvo panašus visuose pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal toliau nurodytas didelės rizikos prognostines grupes: didelis FLIPI balas (VAD rodmuo 63 %), anksčiau skirta KKLTL (VAD rodmuo 66 %), POD24 (VAD rodmuo 59 %) ir dvigubas atsparumas (VAD rodmuo 66 %).

Specialios pacientų grupės

Neturima pakankamai duomenų, kad būtų galima nustatyti kokius nors vaistinio preparato veiksmingumo ir saugumo skirtumus tarp skirtingų pacientų amžiaus pogrupių, tačiau klinikinė nauda ir saugumo savybės DDBLL arba FL sergantiems vyresniems kaip 65 metų senyviems pacientams (kurie sudarė atitinkamai 23 % ir 24,7 % tiriamosios populiacijos DDBLL ir FL tyrimuose) buvo panašūs į bendrosios populiacijos duomenis.

Vaikų populiacija

Klinikinis tyrimas B2401

Buvo atliktas stebėjimo tyrimas (B2401) siekiant surinkti ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo duomenis pacientams, kuriems buvo suleista tisagenlekleucelo iš Tarptautinio kraujo ir kaulų transplantacijos tyrimų centro (CIBMTR) ir Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos draugijos (EBMT) registru. Į tyrimą buvo įtraukti 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) vaikų ir jaunų suaugusiųjų, kurie sirgo r/r B ląstelių ŪLL iki duomenų analizės dienos. Kymriah buvo įmanoma pagaminti jaunesniems nei 3 metų amžiaus ir mažo svorio pacientams; 43 pacientai (CIBMTR: 40, EBMT: 3) infuzijos metu buvo jaunesni nei 3 metų amžiaus. Vidutinis laikas nuo Kymriah infuzijos iki duomenų analizės dienos sergantiems B ląstelių ŪLL vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams buvo 11,8 mėnesio CIBMTR ir 9,0 mėnesio EBMT.

Tarp jaunesnių nei 3 metų amžiaus pacientų, įtrauktų į veiksmingumo grupę (n = 33), nustatyta VR (įskaitant VRn) pagal rodmenį BOR 26 pacientams (78,8 %) (95 % PI: 61,1, 91,0) ir visiems 15 pacientų VR (įskaitant VRn), ir iš gautų MLL duomenų stebėjimo metu, MLL buvo neigiamos ligos rodiklis. Įvertintas BRD rodiklis 12-tą mėnesį buvo 62,7 % (95 % PI: 35,0, 81,3).

Bendra saugumo patirtis jaunesniems nei 3 metų amžiaus pacientams, sergantiems r/r B ląstelių ŪLL, iš esmės atitiko žinomą tisagenlekleucelo saugumo profilį.

Klinikinis tyrimas C2202

Į II fazės tisagenlekleucelo tyrimą (C2202, BIANCA) buvo įtraukti 33 recidyvavusia arba atsparia subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma (NHL) sergantys vaikai ir jauni suaugę pacientai, kuriems buvo skirta vaistinio preparato infuzija. Iš 33 pacientų, kuriems buvo skirta tisagenlekleucelo infuzija, 28 pacientai (24 pacientai, 3–17 metų ir 4 pacientai, 20–22 metų) prieš infuziją sirgo išmatuojama liga ir buvo įtraukti į veiksmingumo analizės grupę (VAG).

Į VAG buvo įtraukti pacientai, sergantys *Burkitt* limfoma (n = 15), difuzine didelių B ląstelių limfoma (n = 8), pirmine tarpuplaučio B ląstelių limfoma (n = 3), pilkosios zonos limfoma (n = 1) ir didelio laipsnio B limfoma su MYC ir BCL2 translokacija (n = 1). Šių pacientų amžiaus mediana buvo 14,0 metų (diapazonas: nuo 3 iki 22), iš jų 9 (32,1 %) moterys ir 19 (67,9 %) vyrų. Vidutinis ankstesnių gydymo būdų skaičius buvo 1 (diapazonas: 1–3), 17,9 % pacientų anksčiau buvo atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Visiems pacientams, išskyrus vieną (96,4 %), laukiant tisagenlekleucelo buvo skirta palaikomoji chemoterapija. Pacientams buvo skirta vaikų ŪLL indikacijai patvirtinta tisagenlekleucelo dozė.

VAG rezultatai parodė 32,1 % BRD (95 % PI: 15,9, 52,4), o VR – 7,1 %. Pogrupių analizė parodė mažesnę BRD pacientams, sergantiems *Burkitt* limfoma (20 %, 95 % PI 4,3, 48,1), lyginant su pacientais, sergančiais difuzine didelių B ląstelių limfoma (37,5 %, 95 % PI: 8,5, 75,5) arba kitomis diagnozėmis, įtrauktomis į tyrimą (60,0 %, 95 % PI: 14,7, 94,7).

Bendra saugumo patirtis vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams, sergantiems CD19+ r/r subrendusių B ląstelių NHL, kuriems buvo skirta tisagenlekleucelo infuzija C2202 tyrimo metu, atitiko žinomą tisagenlekleucelo saugumo profilį. Naujų saugumo signalų nepastebėta.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Kymriah tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis apie B ląstelių limfoblastinės limfomos gydymą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po Kymriah infuzijos suleidimo r/a B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems, r/a DDBLL sergantiems pacientams bei r/a FL sergantiems pacientams nustatyta, kad tisagenlekleucelui paprastai yra būdingas pradinis greitas koncentracijos organizme padidėjimas ir vėliau lėtesnis biekspontentinis vaistinio preparato koncentracijos mažėjimas. Didelis variabilumas tarp skirtingų pacientų buvo susijęs su *in vivo* ekspozicijos rodmenimis (AUC_{0-28d} ir C_{max}) visose tirtose indikacijose.

Ląstelių kinetika B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems

Tisagenlekleucelo ląstelių kinetikos rodiklių B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems santrauka nurodyta toliau pateiktoje 9 lentelėje. Didžiausias vaistinio preparato koncentracijos padidėjimas (C_{max}), nustatytas qPCR metodu, buvo maždaug 1,6 karto didesnis tiems pacientams, kuriems buvo pasiektos VR/VRn (n = 103), lyginant su pacientais, kuriems nebuvo nustatyta atsako (NA) (n = 10). Vėlesnis ar mažesnio masto vaistinio preparato koncentracijos padidėjimas buvo nustatytas NA pacientams, lyginant su VR/VRn pacientais.

9 lentelė. Tisagenlekleucelo ląstelių kinetikos rodikliai r/a B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems (Tyrimai B2202 ir B2205J)

Rodiklis	Apibendrinta statistika	Pacientai, kuriems pasiektas atsakas (VR/VRn) N = 105	Pacientams, kuriems atsako nepasiekta (NA) N = 12
C_{max} (kopijų/ μ g)	Geometrinis vidurkis (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (dienos)	Mediana [min; max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopijų/ μ g*dienos)	Geometrinis vidurkis (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (dienos)	Geometrinis vidurkis (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Mediana [min; max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Ląstelių kinetika DDBLL sergantiems suaugusiems pacientams

Tisagenlekleucelo ląstelių kinetikos rodiklių santrauka DDBLL sergančių pacientų organizmuose nurodyta toliau pateiktoje 10 lentelėje.

10 lentelė. Tisagenlekleucelo ląstelių kinetikos rodikliai r/a DDBLL sergantiems pacientams

Rodiklis	Apibendrinta statistika	Pacientai, kuriems pasiektas atsakas (VA ir DA) N = 43	Pacientams, kuriems atsako nepasiekta (Stabili liga/Progresuojanti liga/Nežinomas) N = 72
C _{max} (kopijū/μg)	Geometrinis vidurkis (CV %), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T _{max} (dienos)	Mediana [min; max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC _{0-28d} (kopijū/μg*dienos)	Geometrinis vidurkis (CV %), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
T _{1/2} (dienos)	Geometrinis vidurkis (CV %), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T _{last}	Mediana [min; max], n	551 [17,1; 1 030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Ląstelių kinetika FL sergantiems pacientams

FL sergantiems pacientams tisagenlekleucelo ląstelių kinetikos rodiklių santrauka pagal geriausiojo bendrojo atsako (GBA) rodmenį BOR nurodyta toliau pateiktoje 11 lentelėje.

AUC_{0-28d} rodmens geometrinio vidurkio reikšmė tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, buvo 2,9 karto didesnė nei atsako nepatyrusiems pacientams, tuo tarpu C_{max} rodmens geometrinio vidurkio reikšmė tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, buvo 2,1 karto didesnė nei atsako nepatyrusiems pacientams.

11 lentelė. Tisagenlekleucelo ląstelių kinetikos rodikliai r/a FL sergantiems pacientams

Rodiklis	Apibendrinta statistika	Pacientai, kuriems pasiektas atsakas (VA ir DA) N = 81	Pacientams, kuriems atsako nepasiekta (Stabili liga / Progresuojanti liga) N = 12
C _{max} (kopijū/μg)	Geometrinis vidurkis (CV %), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T _{max} (dienos)	Mediana [min; max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC _{0-28d} (kopijū/μg*dienos)	Geometrinis vidurkis (CV %), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T _{1/2} (dienos)	Geometrinis vidurkis (CV %), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T _{last} (dienos)	Mediana [min; max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biologinis pasiskirstymas

Nustatyta, kad B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems tisagenlekleucelas išlieka kraujyje ir kaulų čiulpuose ilgiau kaip 2 metus. Analizuojant tisagenlekleucelo pasiskirstymą kraujyje ir kaulų čiulpuose nustatyta, kad po 28 dienų kaulų čiulpuose buvo 47,2 % vaistinio preparato dalis, lyginant su jo koncentracija kraujyje, tuo tarpu po 3 mėnesių ir 6 mėnesių kaulų čiulpuose esanti dalis buvo atitinkamai 68,3 % ir 69 % (Tyrimai B2202 ir B2205J). B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems tisagenlekleucelas taip pat yra pernešamas ir išlieka smegenų skystyje iki 1 metų (Tyrimo B2101J duomenimis).

DDBLL sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo pasiektas visiškas atsakas (Tyrimo C2201 duomenimis), tisagenlekleucelo periferiniame kraujyje buvo nustatoma iki 3 metų laikotarpiu, o kaulų čiulpuose – iki 9 mėnesių. Analizuojant pasiskirstymą kraujyje ir kaulų čiulpuose nustatyta, kad tiek pacientams, kuriems pasiektas atsakas, tiek ir tiems, kuriems atsako nebuvo nustatyta, po 28 dienų kaulų čiulpuose buvo beveik 70 % vaistinio preparato dalis, lyginant su jo koncentracija kraujyje, o po 3 mėnesių kaulų čiulpuose esanti dalis buvo 50 %.

FL sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo pasiektas visiškas atsakas (Tyrimo E2202 duomenimis), tisagenlekleucelo periferiniame kraujyje buvo nustatoma iki 18 mėnesių laikotarpiu, o kaulų čiulpuose – iki 3 mėnesių. Analizuojant pasiskirstymą kraujyje ir kaulų čiulpuose nustatyta, kad tiek pacientams, kuriems pasiektas atsakas, tiek ir tiems, kuriems atsako nebuvo nustatyta, po 3 mėnesių kaulų čiulpuose buvo beveik 54 % vaistinio preparato dalis, lyginant su jo koncentracija kraujyje.

Eliminacija

Kymriah eliminacijos pobūdžiui būdingas biekspONENTINIS vaistinio preparato koncentracijos mažėjimas periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nenustatyta aiškaus ryšio tarp vaistinio preparato dozės bei AUC_{0-28d} ar C_{max} rodiklių.

Specialios pacientų grupės

Senyvi asmenys

Ląstelių kinetikos rodiklių pasiskirstymo priklausomai nuo pacientų amžiaus (nuo 22 iki 76 metų DDBLL sergančių pacientų ir nuo 29 iki 73 metų FL sergančių pacientų) kreivės neparodė jokio reikšmingo ryšio tarp ląstelių kinetikos rodiklių (AUC_{0-28d} ir C_{max}) bei amžiaus.

Lytis

Nenustatyta, kad lytis būtų reikšminga ypatybė, įtakojanti tisagenlekleucelo ekspansiją B ląstelių ŪLL, DDBLL ar FL sergantiems pacientams. Tyrimo B2202 duomenimis, tarp Kymriah vartojusių pacientų 43 % buvo moteriškosios lyties ir 57 % vyriškosios lyties, tyrimo C2201 duomenimis, tarp Kymriah vartojusių pacientų 38 % buvo moteriškosios lyties ir 62 % vyriškosios lyties, o tyrimo E2202 duomenimis, tarp Kymriah vartojusių pacientų 34 % buvo moteriškosios lyties ir 66 % vyriškosios lyties. Be to, tyrimo E2202 duomenimis nustatyta, kad ekspozicijos rodmenų (C_{max} ir AUC_{0-28d}) geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 111 % ir 106 % didesni moteriškosios lyties pacientams, lyginant su vyriškosios lyties pacientais. Tačiau vertinti vaistinio preparato ekspansiją priklausomai nuo lyties yra sunku dėl persidengiančių verčių ribų ir didelio variabilumo tarp skirtingų pacientų.

Rasė ir etninė grupė

Duomenų apie rasės ar etninės grupės įtaką Kymriah ekspansijai ŪLL sirgusiems vaikams ir jauniems suaugusiems, DDBLL sirgusiems pacientams ar FL sirgusiems pacientams yra nedaug. Tyrime B2202 dalyvavo 73,4 % baltaodžių, 12,7 % azijiečių ir 13,9 % kitų etninių grupių pacientų. Tyrime C2201 dalyvavo 85 % baltaodžių, 9 % azijiečių, 4 % juodaodžių ir afrikiečių kilmės amerikiečių bei trys nežinomos rasės pacientai (3 %). Tyrime E2202 dalyvavo 75 % baltaodžių, 13 % azijiečių, 1 % juodaodžių ir afrikiečių kilmės amerikiečių bei 10 % nežinomos rasės pacientų.

Kūno svoris

ŪLL, DDBLL arba FL sergantiems pacientams, kurių svoris buvo nuo 14,4 iki 137 kg (sergantiesiems ŪLL), nuo 38,4 iki 186,7 kg (sergantiesiems DDBLL) arba nuo 44,3 iki 127,7 kg (sergantiesiems FL), qPCR metodu nustatytų ląstelių kinetikos rodiklių pasiskirstymo priklausomai nuo kūno svorio kreivės neparodė jokie reikšmingo ryšio tarp ląstelių kinetikos rodiklių ir svorio.

Anksčiau atlikta transplantacija

Anksčiau atlikta transplantacija neįtakojė Kymriah ekspansijos ar išlikimo rodiklių B ląstelių ŪLL sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiems, DDBLL sergantiems suaugusiems pacientams bei FL sergantiems suaugusiems pacientams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių Kymriah saugumo tyrimų metu buvo vertinamos saugumo savybės, susijusios su galimu nekontroliuojamu pakeistų T ląstelių dauginimusi *in vitro* ir *in vivo*, o taip pat buvo vertinti nuo dozės priklausomas toksinis poveikis, biologinis pasiskirstymas ir išlikimas. Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, tokių rizikų nebuvo nustatyta.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Genotoksinio poveikio tyrimai ir kancerogeninio poveikio tyrimai su graužikais nėra tinkami, siekiant įvertinti genetiškai modifikuotų ląstelių terapijos vaistinių preparatų keliamą riziką genų insercijos mutagenezei. Kitų tinkamų alternatyvių gyvūnų modelių neturima.

In vitro atliktų CAR teigiamų T ląstelių (Kymriah) iš sveikų donorų ir pacientų ekspansijos tyrimų duomenys neparodė jokių T ląstelių transformacijos ir (arba) nemarumo požymių. *In vivo* atliktų iki 7 mėnesių trukmės tyrimų su pelėmis, kurių imuninė sistema buvo susilpninta, duomenys neparodė nenormalaus ląstelių dauginimosi ar kloninės ląstelių ekspansijos požymių; 7 mėnesių laikotarpis atspindi ilgiausią reikšmingą stebėjimo laiką pelių, kurių imuninė sistema buvo susilpninta, modeliuose. Su Kymriah vaistiniais preparatais iš 14 atskirų donorų (12 pacientų ir 2 sveikų savanorių asmenų) atlikta lentiviruso vektoriaus įsiterpimo į genomą srities analizė. Nebuvo nustatyta jokių tipinių įsiterpimų šalia tikslinių genų požymių, taip pat jokių ląstelių su įsiterpusiu vektoriumi dauginimosi požymių.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Nebuvo atlikta jokių ikiklinikinių toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų, kadangi nėra tinkamų tokiems tyrimams gyvūnų modelių.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Toksinio poveikio gyvūnų jaunikliams tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Gliukozė
Natrio chloridas
Žmogaus albumino tirpalas
Dekstranas 40, injekcinis
Dimetilsulfoksidas
Natrio gliukonatas
Natrio acetatas
Kalio chloridas
Magnio chloridas
Natrio N-acetiltriptofanatas
Natrio kaprilatas
Aliuminis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

9 mėnesiai.

Atšildžius vaistinį preparatą reikia skirti nedelsiant. Atšildytą vaistinį preparatą reikia laikyti kambario temperatūroje (20 °C - 25 °C) ir suleisti į veną per 30 minučių, kad būtų išsaugotas maksimalus vaistinio preparato ląstelių gyvybingumas (į šį laikotarpį reikia įskaičiuoti visas galimas infuzijos pertraukas).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Kymriah turi būti laikomas ir transportuojamas ≤ -120 °C temperatūroje, pvz., užšaldytų vaistinių preparatų laikymo talpyklėje skysto azoto garuose, ir turi išlikti užšaldytas, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad jam būtų suleidžiamos gyvybingos ląstelės. Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Etileno vinilacetato (EVA) infuzinis maišelis su polivinilchlorido (PVC) vamzdeliu ir *Luer* jungtimi, uždaryta *Luer-lock* dangteliu. Maišelyje yra arba 10-30 ml (50 ml tūrio maišeliuose), arba 30-50 ml (250 ml tūrio maišeliuose) ląstelių dispersijos.

Kiekvienas infuzinis maišelis įdėtas į apsauginį sluoksnį.

Viena individuali gydomoji dozė yra 1 arba daugiau infuzinių maišelių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Kymriah turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Kymriah, privalo imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Prieš suleidžiant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Kymriah infuzinių maišelių ir lydimošius dokumentus. Taip pat reikia patvirtinti bendrą infuzinių maišelių, kurių turinį numatoma suleisti, skaičių atsižvelgiant į specifinę paciento informaciją serijai specifiniuose dokumentuose, pateikiamuose su vaistiniu preparatu.

Reikia suderinti Kymriah atšildymo ir infuzijos laikus. Reikia iš anksto patvirtinti infuzijos pradžios laiką ir jį suderinti su atšildymo laiku, kad Kymriah būtų paruoštas infuzijai, o recipientas būtų pasirengęs. Kymriah sušildžius iki kambario temperatūros (20 °C - 25 °C), jį reikia infuzuoti per 30 minučių, kad būtų išlaikytas didžiausias vaistinio preparato gyvybingumas, įvertinus galimus laikinus infuzijos nutraukimus.

Apžiūra ir infuzinio (-ių) maišelio (-ių) atšildymas

Neatšildykite vaistinio preparato, kol nebūssite pasiruošę jo vartoti.

Infuzinį maišelį atšildant reikia įdėti į antrąjį sterilų maišelį, siekiant apsaugoti jungtis nuo užterštumo ir išvengti išsiliejimo, jeigu netikėtai maišelis pratekėtų. Kymriah reikia atšildyti 37 °C temperatūroje naudojant vandens vonelę ar sausąjį atšildymo metodą, kol infuziniame maišelyje nebus matoma ledo. Maišelį reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso ir iki infuzijos laikyti kambario temperatūroje (20 °C - 25 °C). Jeigu gydomajai dozei buvo gautas daugiau kaip vienas infuzinis maišelis (vienai dozei skirtų infuzinių maišelių skaičius nurodytas serijos sertifikate), kitą maišelį reikia pradėti atšildyti tik tuomet, kai bus baigtas infuzuoti ankstesniojo maišelio turinys.

Kymriah negalima kaip nors paveikti. Pavyzdžiui, Kymriah prieš infuziją negalima praplauti (nucentrifuguoti ir praskiesti naujame tirpale).

Infuzinį (-ius) maišelį (-ius) prieš atšildymą reikia apžiūrėti dėl pažeidimų ar įtrūkimų. Jeigu infuzinis maišelis buvo pažeistas ar pastebimas jo pratekėjimas, jo turinio infuzuoti negalima; maišelį reikia išmesti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo procedūrų.

Skyrimas

Kymriah intraveninę infuziją turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas, turintis imunosupresuotų pacientų gydymo patirties ir pasirengęs teikti pagalbą pasireiškus anafilaksijai. Prieš infuziją reikia paruošti bent vieną vaistinio preparato tocilizumabo dozę ir skubiosios pagalbos įrangą tam atvejui, jei pasireikštų citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS). Gydymo centre turi būti galimybė papildomas tocilizumabo dozes gauti per 8 valandas. Išimtiniu atveju, kai tocilizumabas nebus prieinamas dėl jo trūkumo ir tai bus nurodyta Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, prieš infuzijos pradžią vietoje tocilizumabo privalo būti prieinamos tinkamos alternatyvios priemonės citokinų išsiskyrimo sindromo gydymui.

Prieš suleidžiant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant infuzinių maišelių. Kymriah skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams.

Kymriah reikia suleisti kaip intraveninę infuziją naudojant intraveninę sistemą be latekso ir be leukocitus sulaikančio filtro, maždaug 10-20 ml per minutę greičiu lašinės infuzijos būdu. Reikia sulašinti visą infuzinio (-ių) maišelio (-ių) turinį. Prieš infuziją intraveninei sistemai užpildyti reikia naudoti sterilų 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą; šiuo tirpalu taip pat reikia praplauti sistemą po infuzijos. Suleidus visą Kymriah tūrį, infuzinį maišelį reikia praskalauti jį pripildžius 10-30 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų užtikrinta, jog pacientui bus suleista kiek galima daugiau ląstelių.

Jei vartojamo Kymriah tūris yra ≤ 20 ml, kaip alternatyvų vartojimo metodą galima naudoti injekciją į veną.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Kymriah, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfektantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Kymriah (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1297/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. rugpjūčio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SAŁYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Svarbiausios priemonės

Tocilizumabo prieinamumas ir gydymo įstaigos kvalifikacija

Registruotojas privalo užtikrinti, kad KYMRIAHA skiriančios ligininės ir susiję jų padaliniai būtų tinkami pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:

- užtikrinant, kad prieš pradėdant KYMRIAHA infuziją, gydymo įstaigoje kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama po vieną tocilizumabo dozę. Gydymo įstaiga privalo turėti galimybę gauti papildomų tocilizumabo dozių per 8 valandas nuo kiekvienos ankstesnės dozės suvartojimo. Išimtiniu atveju, kai tocilizumabas nebus prieinamas dėl jo trūkumo ir tai bus nurodyta Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, registruotojas privalo užtikrinti, jog gydymo įstaigoje vietoje tocilizumabo būtų prieinamos tinkamos alternatyvios priemonės CIS gydymui;
- užtikrinant, kad pacientams gydymą skiriantys sveikatos priežiūros specialistai būtų baigę mokomąją programą.

Mokomoji programa

Prieš pradėdant KYMRIAHA tiekti kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą.

Mokomoji sveikatos priežiūros specialistų programa

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje į rinką bus tiekiamas KYMRIAHA, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie galėtų išrašyti, paskirti ir suleisti KYMRIAHA, būtų pateiktas rekomendacijų dokumentas, kuris:

- palengvintų CIS ir sunkių nervų sistemos nepageidaujamų reakcijų atpažinimą;
- palengvintų CIS ir sunkių nervų sistemos nepageidaujamų reakcijų valdymą;
- užtikrintų tinkamą CIS ir sunkių nervų sistemos nepageidaujamų reakcijų stebėjimą;
- palengvintų visos reikiamos informacijos pateikimą pacientams;
- užtikrintų, kad būtų tinkamai ir teisingai pranešama apie pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas;
- užtikrintų, kad būtų pateiktos išsamios instrukcijos dėl vaistinio preparato atšildymo procedūrų;
- užtikrintų, jog prieš pradėdant gydyti pacientą gydymo įstaigoje kiekvienam pacientui būtų prieinamas tocilizumabas; išimtiniu atveju, kai tocilizumabas nebus prieinamas dėl jo trūkumo ir tai bus nurodyta Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, turi būti užtikrinta, jog gydymo įstaigoje vietoje tocilizumabo būtų prieinamos tinkamos alternatyvios priemonės CIS gydymui.

Mokomoji paciento programa

Skirta informuoti ir paaiškinti pacientams apie:

- CIS ir sunkių nervų sistemos nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu KYMRIA, pasireiškimo riziką;
- būtinybę nedelsiant pranešti gydančiam gydytojui apie pasireiškusius simptomus;
- būtinybę bent 4 savaites po KYMRIA infuzijos pernelyg nenutolti nuo gydymo įstaigos, kurioje buvo skirtas gydymas KYMRIA;
- būtinybę visuomet turėti su savimi Įspėjamąją paciento kortelę.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant išsamiau apibūdinti Kymria saugumą, įskaitant ir ilgalaikį saugumą, pareiškėjas turi atlikti tyrimą, remiantis ŪLL ir DDBLL sergančių pacientų ligos registro duomenimis, ir pateikti rezultatus.	Atnaujintos ataskaitos: Kasmetinė saugumo savybių ataskaita ir tarpinės ataskaitos kas 5 metus Galutinė tyrimo rezultatų ataskaita: 2038 m. gruodžio mėn.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį Kymria veiksmingumą ir saugumą recidyvavusia/ atsparia DDBLL sergantiems pacientams, pareiškėjas turi pateikti galutinę tyrimo ataskaitą, įskaitant 5 metų trukmės stebėjimo duomenis iš C2201 tyrimo.	Galutinė tyrimo ataskaita: 2023 m. rugpjūčio mėn.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį Kymria veiksmingumą ir saugumą recidyvavusia/ atsparia DDBLL sergantiems pacientams, pareiškėjas turi pateikti galutinius bendro išgyvenamumo CCTL019H2301 tyrimo – atvirojo III fazės Kymria poveikio palyginimo su standartine priežiūra tyrimo recidyvavusia ar atsparia agresyvia B ląstelių ne Hodžkino limfoma sergantiems suaugusiems pacientams – rezultatus.	2027 m. kovo mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

INFUZINIO MAIŠELIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija
tisagenlecleucel (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, kurios buvo genetiškai modifikuotos *ex vivo*, naudojant anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR) koduojantį lentiviruso vektorių. Sudėtyje yra nuo $1,2 \times 10^6$ iki 6×10^8 CAR+ gyvybingų T ląstelių.

Sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: gliukozės, natrio chlorido, žmogaus albumino tirpalo, injekcinio dekstrano 40, dimetilsulfoksido, natrio gliukonato, natrio acetato, kalio chlorido, magnio chlorido, natrio N-acetiltriptofanato, natrio kaprilato, aliuminio, injekcinio vandens. Išsami informacija pateikta Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija
10 ml – 50 ml maišelyje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Nenaudokite leukocitus sulaikančio filtro.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOSLaikyti ir transportuoti ≤ -120 °C temperatūroje; iki vartojimo vaisto negalima atšildyti.**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESASNovartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAIVardas ir pavardė:
Gimimo data:
Aph ID/DIN:
Lot:
 maišelis**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui ar globėjui

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ ląstelių infuzinė dispersija tisagenlekleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami (arba prieš Jūsų vaikui pradėdant) vartoti vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Gydytojas išduos Jums paciento išpėjamąją kortelę. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.
- Visada parodykite paciento išpėjamąją kortelę gydytojui ar slaugytojui per apsilankymą arba atvykę į gydymo įstaigą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šiame lapelyje pateikta informacija skirta Jums arba Jūsų vaikui – tačiau lapelio tekste bus vartojamas tik kreipinys „Jūs“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kymriah ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kymriah
3. Kaip vartoti Kymriah
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kymriah
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kymriah ir kam jis vartojamas

Kas yra Kymriah

Kymriah, dar vadinamas tisagenlekleucelu, pagamintas iš kai kurių Jūsų pačių baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų T ląstelėmis. T ląstelės svarbios tinkamai Jūsų imuninės (apsauginės organizmo) sistemos veiklai.

Kaip veikia Kymriah

T ląstelės paimamos iš Jūsų kraujo, tuomet į T ląsteles įterpiamas naujas genas, kad vėliau šios ląstelės galėtų tikslingai veikti vėžio ląsteles Jūsų organizme. Kai Kymriah sulašinamas į Jūsų kraują, modifikuotos T ląstelės suranda vėžines ląsteles ir jas sunaikina.

Kam Kymriah vartojamas

Kymriah vartojamas gydyti:

- **B ląstelių ūminę limfoblustinę leukemiją (B ląstelių ŪLL)** – tam tikros formos vėžį, kuris pažeidžia tam tikro kitokio tipo baltąsias kraujo ląsteles. Vaistas gali būti skiriamas šiuo vėžiu sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiems iki 25 metų (įskaitytinai) amžiaus, kai nebuvo atsako į ankstesnį gydymą, atsinaujino du ar daugiau kartų arba atsinaujino po kamieninių ląstelių transplantacijos;
- **difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DDBLL)** – tam tikros formos vėžį, kuris pažeidžia tam tikro tipo baltąsias kraujo ląsteles, daugiausia limfmazgiuose. Vaistas gali būti skiriamas šiuo vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams (18 metų ar vyresniems), kai jis atsinaujino arba nebuvo pasiektas atsakas po dviejų ar daugiau ankstesnių gydymo būdų;
- **folikulinę limfomą (FL)** – tam tikros formos vėžį, kuris pažeidžia tam tikro tipo baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais, daugiausia limfmazgiuose. Vaistas gali būti skiriamas šiuo vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams (18 metų ar vyresniems), kai jis atsinaujino arba nebuvo pasiektas atsakas po dviejų ar daugiau ankstesnių gydymo būdų.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip veikia Kymriah arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kymriah

Kymriah skirti draudžiama:

- jeigu yra alergija bet kuriai šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiški, kreipkitės į gydytoją patarimo;
- jeigu Jums nėra skirtas gydymas, vadinamas limfocitų skaičių mažinančia chemoterapija, kuris sumažina baltųjų kraujo ląstelių skaičių kraujyje.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kymriah pagamintas iš Jūsų pačių baltųjų kraujo ląstelių ir turėtų būti skiriamas tik Jums.

Paprašysime Jūsų bent 15 metų dalyvauti pacientų registre, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Kymriah poveikį.

Prieš Jums paskiriant Kymriah, turėtumėte gydytojui pasakyti, jeigu:

- per pastaruosius 4 mėnesius Jums buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija. Gydytojas ištirs, ar Jums nepasireiškia transplantato prieš šeiminingą ligos požymių ar simptomų. Ši liga pasireiškia, kai persodintos ląstelės pradeda kovoti su Jūsų organizmu ir sukelia tokius simptomus, kaip bėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos;
- Jums yra kokių nors plaučių, širdies ar su kraujospūdžiu (sumažėjusiu ar padidėjusiu) susijusių sutrikimų;
- pastebite, kad Jums pasunkėjo vėžio simptomai. Jeigu sergate leukemija, Jums gali pasireikšti karščiavimas, silpnumo pojūtis, kraujavimas iš dantenų, kraujosruvų susidarymas. Jeigu sergate limfoma, Jums gali pasireikšti nepaaiškinamas karščiavimas, silpnumo pojūtis, prakaitavimas naktimis, staiga sumažėti kūno svoris;
- Jums pasireiškė infekcija. Infekcija turi būti išgydyta prieš paskiriant Kymriah infuziją;
- Jūs anksčiau sirgote hepatitu B, hepatitu C ar žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija;
- esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti (žr. toliau skyrius „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ bei „Moterų ir vyrų kontracepcija“);
- per paskutiniąsias 6 savaites Jūs buvote paskiepyti arba Jus planuojama skiepyti per ateinančius kelis mėnesius.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl to nesate tikri), pasakykite apie tai gydytojui prieš Jums paskiriant Kymriah.

Tyrimai ir patikrinimai

Prieš Jums paskirdamas Kymriah gydytojas:

- patikrins Jūsų plaučių ir širdies veiklą bei kraujospūdį;
- patikrins dėl infekcijos požymių; visos infekcijos turi būti išgydytos prieš Jums paskiriant Kymriah;
- ištirs, ar Jums nustatyta limfoma ar leukemija neblogėja;
- patikrins dėl transplantato prieš šeimininką ligos, kuri gali pasireikšti po transplantacijos, požymių;
- ištirs Jūsų kraują ir nustatys šlapimo rūgšties koncentraciją bei vėžinių ląstelių kiekį Jūsų kraujyje. Šie tyrimai parodys, ar Jums yra didesnė tikimybė pasireikšti būklei, vadinamai naviko irimo sindromu. Gydytojas Jums gali paskirti vaistų, kad apsaugotų nuo šios būklės pasireiškimo;
- ištirs, ar nesate užsikrėtę hepatito B, hepatito C ar ŽIV infekcijomis.

Po to, kai Jums buvo paskirtas Kymriah

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau nurodytų reiškinių:

- karščiavimas, kuris gali būti infekcijos simptomas. Gydytojas reguliariai paskirs atlikti bendroesius kraujo tyrimus ir juos įvertins, kadangi gali sumažėti kraujo ląstelių ir kitų kraujo komponentų kiekis;
- 3-4 savaites po gydymo Kymriah du kartus per dieną matuokite kūno temperatūrą. Jeigu Jūsų kūno temperatūra padidėjusi, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- ypatingai stiprus nuovargis, silpnumas ir dusulys, kurie gali būti raudonųjų kraujo ląstelių trūkumo simptomai;
- kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas lengviau nei įprastai, kurie gali būti sumažėjusio trombocitais vadinamų kraujo ląstelių kiekio simptomai.

Gali pasireikšti tam tikras poveikis, kuris iškreips kai kurių ŽIV tyrimų rezultatus – apie tai klauskite gydytojo.

Po to, kai Jums buvo paskirtas Kymriah, gydytojas reguliariai paskirs atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, kadangi Jums gali sumažėti kraujo ląstelių ir kitų kraujo komponentų kiekis.

Jums negalima būti kraujo, organų, audinių, spermos, kiaušialąsčių ar ląstelių donorais.

Vaikams ir paaugliams

- Kymriah skyrimo jaunesniems nei 3 metų vaikams patirties yra nedaug.
- Kymriah nerekomenduojama skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams DDBLL gydyti. Taip yra todėl, kad ne Hodžkino limfomos gydymo patirties šios amžiaus grupės pacientams yra nedaug.
- Kymriah negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams FL gydyti. Taip yra todėl, kad Kymriah šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Kymriah

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Taip yra todėl, kad kiti vaistai gali turėti įtakos Kymriah poveikiui.

Ypatingai svarbu tai, kad Jums draudžiama skiepytis tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis vakcinomis:

- 6 savaičių laikotarpiu prieš Jums paskiriant trumpą chemoterapijos kursą (vadinamąją limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją), norint Jūsų organizmą paruošti gydymui Kymriah ląstelėmis;
- gydymo Kymriah metu;
- po gydymo, kai Jūsų imuninė sistema atsistatinėja.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums reikia skiepytis bet kokia vakcina.

Prieš Jums paskiriant Kymriah pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu vartojate kokių nors kitų vaistų, kurie silpnina Jūsų imuninę sistemą, pavyzdžiui, kortikosteroidų, kadangi šie vaistai gali įtakoti Kymriah poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šio vaisto pasitarkite su gydytoju. Taip yra todėl, kad Kymriah poveikis nėščiosioms ir žindančioms moterims nežinomas, ir vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui arba Jūsų naujagimiui ar kūdikiui.

- Jeigu po gydymo Kymriah pastojote arba manote, kad galėjote pastoti, nedelsdamos kreipkitės į gydytoją.
- Prieš gydymo pradžią Jums bus atliktas nėštumo testas. Kymriah galima paskirti tik tuomet, jeigu šio testo rezultatas rodo, jog nesate nėščia.

Moterų ir vyrų kontracepcija

Jeigu Jums buvo skirtas Kymriah, nėštumo klausimus aptarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Kymriah infuzijos kai kurie žmonės gali jaustis sumišę, gali pasireikšti sutrikimai, pavyzdžiui sutrikusi sąmonė, sumišimas ir traukuliai (priepuoliai). Todėl, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir nedalyvaukite kitokioje veikloje, kuriai atlikti reikia budrumo 8 savaitių laikotarpiu po infuzijos pabaigos.

Kymriah sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO), dekstrano 40 ir kalio

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra 24,3-121,5 mg natrio (pagrindinė maisto ruošimo/valgomosios druskos sudedamoji dalis). Tai atitinka 1-6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Šio vaisto sudėtyje yra dekstrano 40 ir DMSO (užšaldytoms ląstelėms išsaugoti skirtų medžiagų), kurie kai kada gali sukelti alerginių reakcijų. Infuzijos laikotarpiu Jūsų būklę reikia atidžiai stebėti. Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kymriah

Kymriah infuziją Jums visada skirs gydytojas reikalavimus atitinkančioje gydymo įstaigoje.

Kraujo paėmimas Kymriah gamybai

Kymriah gaminamas iš Jūsų pačių baltųjų kraujo ląstelių.

- Gydytojas paims Jūsų kraujo per į Jūsų veną įvestą kateterį; ši procedūra vadinama leukafereze. Dalis baltųjų kraujo ląstelių bus išskiriamos iš Jūsų kraujo, o likusi kraujo dalis grąžinama atgal į veną. Ši procedūra gali užtrukti 3-6 valandas ir prireikus gali būti kartojama.
- Jūsų baltosios kraujo ląstelės bus užšaldomos ir siunčiamos į Kymriah gamybos vietas. Paprastai Kymriah gamyba užtrunka apie 3-4 savaites, tačiau šis laikas gali skirtis.
- Kymriah yra toks gydymo būdas, kuris pagamintas specialiai Jums.
- Prieš Jus pradėdant gydyti Kymriah, gydytojas gali kelias dienas Jums skirti tam tikro tipo gydymą, vadinamą limfocitų skaičių mažinančia chemoterapija, kad paruoštų Jūsų organizmą.

Vėžio gydymas, kol Jums bus pagamintas Kymriah

Laikotarpiu, kol laukiate pagaminto Kymriah, Jums nustatyta limfoma ar leukemija gali pablogėti, todėl gydytojas gali nuspręsti Jums paskirti papildomą gydymą (vadinamą jungiamuoju gydymu), siekdamas stabilizuoti vėžio eigą sustabdant naujų vėžinių ląstelių vystymąsi. Dėl šio gydymo gali pasireikšti šalutiniai poveikiai, kurie gali būti sunkūs ar kelti pavojų gyvybei. Gydytojas Jus informuos apie galimą šio gydymo keliamą šalutinį poveikį.

Kiti vaistai, kuriuos vartosite prieš Kymriah vartojimą

30-60 minučių prieš Jums skiriant Kymriah, gydytojas gali Jums paskirti kitų vaistų. Šie vaistai padeda apsaugoti nuo su infuzija susijusių reakcijų ir karščiavimo pasireiškimo. Šie kiti vaistai gali būti tokie:

- paracetamolis;
- antihistamininis preparatas, pavyzdžiui, difenhidraminas.

Kaip vartoti Kymriah

- Gydytojas patikrins, ar Jūsų tapatybė atitinka ant Kymriah infuzinio maišelio nurodytus paciento identifikacinius duomenis.
- Gydytojas Kymriah Jums skirs infuzijos būdu, t. y., vaistas bus skiriamas lašiniu būdu į veną. Infuzija paprastai trunka mažiau kaip 1 valandą. Infuzijos laikotarpiu gydytojas stebės Jūsų būklę, ar Jums nepasireiškia pasunkėjęs kvėpavimas ar galvos svaigimas (tai galimi alerginės reakcijos simptomai).
- Kymriah skirtas vienkartiniam gydymui.

Po Kymriah skyrimo

- Planuokite, kad po Kymriah infuzijos bent 4 savaites nenutoltumėte didesniu kaip 2 valandų trukmės kelionės atstumu nuo ligoninės, kurioje Jums buvo skirtas gydymas. Gydytojas rekomenduos, kad bent 10 dienų po vaisto infuzijos kasdien atvyktumėte į ligoninę; gydytojas taip pat nuspręs, ar Jus reikia paguldyti į ligoninę pirmosioms 10 dienų po infuzijos. Tai reikalinga dėl to, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar vaistas tinkamai veikia, bei prireikus suteikti pagalbą pasireiškus šalutiniam poveikiui.

Jeigu praleidote vizitą pas gydytoją

Jeigu praleidote vizitą pas gydytoją, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba ligoninę ir susitarkite dėl kito vizito.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu po Kymriah infuzijos pasireikštų bet kurių toliau nurodytų šalutinių reiškinių. Paprastai jų pasireiškia per pirmąsias 8 savaites po infuzijos, tačiau gali atsirasti ir vėliau.

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- didelis karščiavimas ir šaltkrėtis, nes tai gali būti sunkios būklės, vadinamos citokinų išsiskyrimo sindromu ir galinčios lemti pavojų gyvybei ar mirtį, simptomai. Kiti citokinų išsiskyrimo sindromo požymiai yra pasunkėjęs kvėpavimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, apetito praradimas, nuovargis, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, patinimas, sumažėjęs kraujospūdis, pagreitėjęs širdies plakimas, galvos skausmas, širdies, kvėpavimo ar inkstų nepakankamumas bei kepenų pažeidimas. Šių simptomų beveik visada nustatoma per pirmąsias 14 dienų po infuzijos;
- tam tikri sutrikimai, pavyzdžiui, pakitęs mąstymas ar sutrikusi sąmonė, realybės pojūčio praradimas, sumišimas, sujaudinimas, traukuliai, sutrikę kalba ir kalbos suvokimas, pasunkėjęs vaikščiojimas. Tai gali būti su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromu (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) vadinamos būklės simptomai;
- šilumos pojūtis, karščiavimas, šaltkrėtis ar šurpulys, gerklės skausmas arba burnos ertmės išopėjimas, kurie gali būti infekcijos požymiai. Kai kurios infekcijos gali kelti pavojų gyvybei arba būti mirtinos.

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- greitas naviko ląstelių irimas ir dėl to pasireiškiantis jų turinio išsiskyrimas į kraujotaką. Tai gali sutrikdyti įvairių kūno organų, ypač inkstų, širdies ir nervų sistemos, veiklą (naviko irimo sindromas).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Kiti galimi šalutiniai reiškiniai išvardyti toliau. Jeigu kuris nors iš šių šalutinių reiškinių taptų sunkiu ar intensyviu, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Blyški oda, silpnumas, dusulys dėl sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus ar sumažėjusios hemoglobino koncentracijos
- Stiprus ar užsitęsęs kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus
- Karščiavimas su pavojingai sumažėjusiu baltųjų kraujo ląstelių skaičiumi
- Padidėjusi infekcijų pasireiškimo rizika dėl nenormaliai sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus
- Dažnos ir ilgalaikės infekcijos dėl sumažėjusio antikūnų kiekio Jūsų kraujyje
- Silpnumas, sutrikęs širdies susitraukimų ritmas, pasireiškiantys dėl nenormaliai sumažėjusio elektrolitų, įskaitant fosfatų, kalio, kiekio kraujyje
- Padidėję kepenų fermentų aktyvumas arba kreatinino kiekis kraujyje, kurie rodo, jog yra sutrikusi Jūsų kepenų arba inkstų veikla
- Padidėjęs kraujospūdis
- Dusulys, apsunkintas kvėpavimas, greitas kvėpavimas
- Kosulys
- Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
- Kaulų ir nugaros skausmas
- Odos bėrimas
- Kulkšnių, galūnių ir veido patinimas

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Karščiavimas, negalavimas, padidėjęs kepenys, pageltusi oda ir akys, sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius dėl stipraus imuninės sistemos suaktyvėjimo
- Galvos svaigimas ar alpimas, karščio pylimas, išbėrimas, niežėjimas, karščiavimas, dusulys ar vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas dėl pasireiškusių su infuzija susijusių reakcijų
- Išbėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, įskaitant ir kraujingomis išmatomis (galimi transplantato prieš šeiminingą ligos simptomai, kurių pasireiškia tuomet, kai persodintos ląstelės pradeda kovoti su Jūsų organizmo ląstelėmis)
- Sąnarių skausmas dėl padidėjusio šlapimo rūgšties kiekio
- Pakitę kraujo tyrimų rodmenys (padidėję: fosfatų kiekis, kalio kiekis, kalcio kiekis ir natrio kiekis, fibrino d-dimerų kiekis, feritino kiekis serume; sumažėję: albuminu vadinamo kraujo baltymo kiekis, natrio kiekis, magnio)
- Traukuliai, priepuoliai
- Raumenų spazmai ar mėšlungis, pasireiškiantys dėl nenormaliai sumažėjusio elektrolitų, įskaitant kalcio, kiekio kraujyje
- Nevalingi ar nekontroliuojami judesiai
- Nevalingas kūno drebinimas, ap sunkintas rašymas, ap sunkintas gebėjimas išreikšti mintis žodžiais, dėmesio sutrikimas, mieguistumas
- Dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis, ap sunkintas judėjimas dėl nervų pažaidos
- Susilpnėjęs regėjimas
- Troškulys, mažas šlapimo išsiskyrimas, tamsus šlapimas, sausa paraudusi oda, dirglumas (galimi didelio cukraus kiekio kraujyje simptomai)
- Sumažėjęs kūno svoris
- Nervo skausmas
- Nerimas, dirglumas
- Ryški sumišimo būklė
- Miego sutrikimas
- Dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas atsigulus, pėdų ar kojų patinimas (galimi širdies nepakankamumo simptomai), greitas ar nereguliarus širdies plakimas, širdies veiklos sustojimas
- Patinimas ir skausmas dėl kraujo krešulių susidarymo
- Patinimas dėl skysčių prasisunkimo iš kraujagyslių į aplinkinius audinius
- Pilvo pūtimas ir diskomforto pojūtis pilve (dujų susikaupimas pilve), skysčių susikaupimas pilvo ertmėje
- Burnos sausmė, burnos ertmės išopėjimas, kraujavimas burnos ertmėje
- Pageltusi oda ir akys dėl padidėjusio bilirubino kiekio kraujyje
- Niežėjimas
- Sustiprėjęs prakaitavimas, prakaitavimas naktimis
- Į gripą panaši liga
- Daugelio organų veiklos nepakankamumas
- Skysčių susikaupimas plaučiuose
- Užgulta nosis
- Kraujo krešėjimo sutrikimas (koagulopatija, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, pailgėjęs protrombino laikas, sumažėjęs fibrinogeno kiekis kraujyje, pailgėjęs aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas)

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- Pakitę kraujo tyrimų rodmenys (padidėjęs magnio kiekis)
- Galūnių ar veido raumenų silpnumas ar paralyžius, pasunkėjusi kalba (galimi insulto simptomai, pasireiškiantys dėl sutrikusios galvos smegenų kraujotakos)
- Šilta ir greitai paraustanti oda
- Kosulys su skrepliaivimu ar retkarčiais su krauju, karščiavimas, dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas
- Apsunkinta judesių kontrolė

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Pasunkėjęs kvėpavimas ar galvos svaigimas (galimi alerginės reakcijos simptomai)
- Rankų ar kojų silpnumas ar tirpimo pojūtis, regėjimo pablogėjimas ar apakimas, įkyrių ar neracionalių minčių, kurių kiti nesupranta, turėjimas, galvos skausmas, sutrikę atmintis ar mąstymas, neįprasta elgsena

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kymriah

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant infuzinio maišelio etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ir transportuoti ≤ -120 °C temperatūroje. Neatsildykite vaisto, kol nepasiruošite jo vartoti.

Jeigu infuzinis maišelis pažeistas ar pastebimas jo pratekėjimas, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kymriah sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tisagenlekleucelas. Kiekviename Kymriah infuziniame maišelyje yra tisagenlekleucelo ląstelių dispersijos, t. y., autologinių T ląstelių, kurių koncentracija įvairiose serijose skiriasi ir kurios buvo genetiškai modifikuotos, kad ekspresuotų anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių). 1 arba daugiau infuzinių maišelių iš viso yra $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ gyvybingų T ląstelių.
- Pagalbinės medžiagos yra gliukozė, natrio chloridas, žmogaus albumino tirpalas, injekcinis dekstranas 40, dimetilsulfoksidas, natrio gliukonatas, natrio acetatas, kalio chloridas, magnio chloridas, natrio N-acetiltriptofanatas, natrio kaprilatas, aliuminis, injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Kymriah sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO), dekstrano 40 ir kalio“.

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių.

Kymriah išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kymriah yra ląstelių infuzinė dispersija. Jis tiekiamas infuziniame maišelyje, kuriame yra kiek drumstos ar skaidrios, bespalvės ar šiek tiek gelsvos ląstelių dispersijos. Kiekviename maišelyje yra 10-50 ml tūrio dispersijos.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vokietija

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Kymriah turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Kymriah, privalo imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Prieš suleidžiant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Kymriah infuzinių maišelių ir lydimošius dokumentus. Taip pat reikia patvirtinti bendrą infuzinių maišelių, kurių turinį numatoma suleisti, skaičių atsižvelgiant į specifinę paciento informaciją serijai specifiniuose dokumentuose, pateikiamuose su vaistiniu preparatu.

Reikia suderinti Kymriah atšildymo ir infuzijos laikus. Reikia iš anksto patvirtinti infuzijos pradžios laiką ir jį suderinti su atšildymo laiku, kad Kymriah būtų paruošas infuzijai, o recipientas būtų pasirengęs. Kymriah sušildžius iki kambario temperatūros (20 °C - 25 °C), jį reikia infuzuoti per 30 minučių, kad būtų išlaikytas didžiausias vaistinio preparato gyvybingumas, įvertinus galimus laikinus infuzijos nutraukimus.

Apžiūra ir infuzinio (-ių) maišelio (-ių) atšildymas

Neatšildykite vaistinio preparato, kol nebūssite pasiruošę jo vartoti.

Infuzinį maišelį atšildant reikia įdėti į antrąjį sterilų maišelį, siekiant apsaugoti jungtis nuo užterštumo ir išvengti išsiliejimo, jeigu netikėtai maišelis pratekėtų. Kymriah reikia atšildyti 37 °C temperatūroje naudojant vandens vonelę ar sausąjį atšildymo metodą, kol infuziniame maišelyje nebus matoma ledo. Maišelį reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso ir iki infuzijos laikyti kambario temperatūroje (20 °C - 25 °C). Jeigu gydomajai dozei buvo gautas daugiau kaip vienas infuzinis maišelis (vienai dozei skirtų infuzinių maišelių skaičius nurodytas serijos sertifikate), kitą maišelį reikia pradėti atšildyti tik tuomet, kai bus baigtas infuzuoti ankstesniojo maišelio turinys.

Kymriah negalima kaip nors paveikti. Pavyzdžiui, Kymriah prieš infuziją negalima praplauti (nucentrifuguoti ir praskiesti naujame tirpale).

Infuzinį (-ius) maišelį (-ius) prieš atšildymą reikia apžiūrėti dėl pažeidimų ar įtrūkimų. Jeigu infuzinis maišelis buvo pažeistas ar pastebimas jo pratekėjimas, jo turinio infuzuoti negalima; maišelį reikia išmesti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo rekomendacijų.

Skirimas

Kymriah intraveninę infuziją turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas, turintis imunosupresuotų pacientų gydymo patirties ir pasirengęs teikti pagalbą pasireiškus anafilaksijai. Prieš infuziją privaloma paruošti bent vieną vaistinio preparato tocilizumabo dozę vienam pacientui ir skubiosios pagalbos įrangą tam atvejui, jei pasireikštų citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS). Gydymo centre turi būti galimybė papildomas tocilizumabo dozes gauti per 8 valandas. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabas nebus prieinamas dėl jo trūkumo ir tai bus nurodyta Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašė, prieš infuzijos pradžią vietoje tocilizumabo privalo būti prieinamos tinkamos alternatyvios priemonės citokinų išsiskyrimo sindromo gydymui.

Prieš suleidžiant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant infuzinių maišelių. Kymriah skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams.

Kymriah reikia suleisti kaip intraveninę infuziją naudojant intraveninę sistemą be latekso ir be leukocitus sulaikančio filtro, maždaug 10-20 ml per minutę greičiu lašinės infuzijos būdu. Reikia suleisti visą infuzinio (-ių) maišelio (-ių) turinį. Prieš infuziją intraveninei sistemai užpildyti reikia naudoti sterilų 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą; šiuo tirpalu taip pat reikia praplauti sistemą po infuzijos. Suleidus visą Kymriah tūrį, infuzinį maišelį reikia praskalauti jį pripildžius 10-30 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų užtikrinta, jog pacientui bus suleista kiek galima daugiau laštelių.

Jei vartojamo Kymriah tūris yra ≤ 20 ml, kaip alternatyvų vartojimo metodą galima naudoti injekciją į veną.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Kymriah, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfektantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Kymriah (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.