

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  šūnu dispersija infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1. Vispārējs apraksts

Kymriah ir imūnšūnu terapija, kas satur tisagenlekleicelu (*tisagenlecleucel*), autologas T šūnas, kas ģenētiski modificētas *ex vivo*, izmantojot lentivīrusa vektoru, kas kodē anti-CD19 himērisku antigēnu receptoru (CAR – *chimeric antigen receptor*).

### 2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs Kymriah etilēnvinilacetāta (EVA) infūzijas maiss satur tisagenlekleicela šūnu dispersiju ar no sērijas atkarīgu koncentrāciju autologām T šūnām, kuras ir ģenētiski modificētas anti-CD19 himēriskā antigēna receptora ekspresijai (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu koncentrācija ir atkarīga no indikācijas un pacienta ķermeņa masas (B šūnu akūtai limfoblastiskai leikozai [ALL]). Šūnu sastāvs un galīgais šūnu skaits ir atšķirīgs starp individuālām pacientu sērijām. Papildus T šūnām klāt var būt NK šūnas. Kvantitatīvā informācija par CAR pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām/ml un kopējo šūnu daudzumu produktā ir norādīta sērijai specifiskā dokumentācijā, kas pievienots Kymriah.

1 vai vairāki infūzijas maiši kopā satur  $1,2 \times 10^6$  līdz  $6 \times 10^8$  CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 2,43 mg nātrija mililitrā un 24,3 līdz 121,5 mg nātrija devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām

Bezkrāsaina vai gaiši dzeltena dispersija.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kymriah ir paredzēta, lai ārstētu:

- pediatrikus un pieaugušos pacientus vecumā līdz 25 gadiem (ieskaitot) ar B šūnu akūtu limfoblastisku leikozi (ALL), kas ir refraktāra, recidivējusi pēc transplantācijas vai tai ir otrs un vēlāks recidīvs;
- pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL) pēc divām vai vairāk sistēmiskas terapijas līnijām.
- pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu (FL) pēc divām vai vairāk sistēmiskas terapijas līnijām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kymriah jāievada kvalificētā ārstniecības iestādē. Ārstēšanu jāuzsāk tāda veselības aprūpes speciālista vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā, un kurš ir apmācīts Kymriah ievadīšanā un pacientu ārstēšanā. Pirms infūzijas katram pacientam jābūt pieejamam tocilizumabam izmantošanai citokīnu atbrīvošanās sindroma (CAS) gadījumā un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devām 8 stundu laikā. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem līdzekļiem CAS ārstēšanai tocilizumaba vietā.

Kymriah ir paredzēts tikai autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kymriah ražošana un sērijas izlaide parasti aizņem 3-4 nedēļas.

#### Devas

##### Devas pediatrikiem un jauniem pieaugušajiem pacientiem ar B šūnu ALL

- Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg un mazāk: no 0,2 līdz 5,0 x 10<sup>6</sup> CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas/kg ķermeņa masas.
- Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: no 0,1 līdz 2,5 x 10<sup>8</sup> CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (neatkarīgi no ķermeņa masas).

##### Devas pieaugušiem pacientiem ar DLBŠL un FL

- No 0,6 līdz 6,0 x 10<sup>8</sup> CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (neatkarīgi no ķermeņa masas).

#### Sagatavošana pirms ārstēšanas (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija)

Kymriah pieejamībai jābūt apstiprinātai pirms limfocītu skaitu samazinošas terapijas režīma uzsākšanas. B šūnu ALL un DLBŠL indikācijām, Kymriah ieteicams ievadīt 2-14 dienas pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas pabeigšanas. FL gadījumā Kymriah infūziju ieteicams ievadīt 2 līdz 6 dienas pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas pabeigšanas.

Limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju var neveikt, ja pacienta leikocītu skaits (WBC - *white blood cell*) ir ≤1000 šūnas/μl 1 nedēļas laikā pirms Kymriah infūzijas.

Ja starp limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju un infūziju ir pagājušas vairāk kā 4 nedēļas, un leikocītu skaits ir >1000 šūnas/μl, tad pirms Kymriah lietošanas pacientam vēlreiz jāsaņem limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija.

### B šūnu ALL

Ieteicamā limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēma ir:

- fludarabīns (30 mg/m<sup>2</sup> intravenozi katru dienu 4 dienas) un ciklofosfamīds (500 mg/m<sup>2</sup> intravenozi katru dienu 2 dienas, sākot ar pirmo fludarabīna devu).

Ja pacientam, lietojot ciklofosfamīdu, iepriekš ir bijis 4. pakāpes hemorāģisks cistīts, vai bijis pret ķīmijterapiju rezistents stāvoklis ar ciklofosfamīdu saturošu ārstēšanas shēmu, kas lietota neilgi pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas, tad jāizmanto šāda shēma:

- citarabīns (500 mg/m<sup>2</sup> intravenozi katru dienu 2 dienas) un etopozīds (150 mg/m<sup>2</sup> intravenozi katru dienu 3 dienas, sākot ar pirmo citarabīna devu).

### DLBŠL un FL

Ieteicamā limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēma ir:

- fludarabīns (25 mg/m<sup>2</sup> intravenozi katru dienu 3 dienas) un ciklofosfamīds (250 mg/m<sup>2</sup> intravenozi katru dienu 3 dienas, sākot ar pirmo fludarabīna devu).

Ja pacientam, lietojot ciklofosfamīdu, iepriekš ir bijis 4. pakāpes hemorāģisks cistīts, vai bijis pret ķīmijterapiju rezistents stāvoklis ar ciklofosfamīdu saturošu ārstēšanas shēmu, kas lietota neilgi pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas, tad jāizmanto šāda shēma:

- bendamustīns (90 mg/m<sup>2</sup> intravenozi katru dienu 2 dienas).

### Premedikācija

Lai samazinātu iespējamās akūtas infūzijas reakcijas, ieteicams pacientiem lietot premedikāciju ar acetaminofēnu/paracetamolu un difenhidramīnu vai citu H1 antihistamīna līdzekli apmēram 30 – 60 minūtes pirms Kymriah infūzijas. Kortikosteroīdus lietot nevajadzētu, izņemot dzīvībai bīstamas ārkārtas situācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Klīniskais novērtējums pirms infūzijas

Dažām riska pacientu grupām Kymriah terapija ir jāatliek (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Uzraudzība pēc infūzijas

- Pacientus jānovēro katru dienu pirmās 10 dienas pēc infūzijas, vai nerodas iespējamā citokīnu atbrīvošanās sindroma pazīmes un simptomi, neiroloģiski traucējumi un cita toksicitāte. Ārstam jāapsver hospitalizācija pirmās 10 dienas pēc infūzijas vai pirmo citokīnu atbrīvošanās sindroma pazīmju/simptomu un/vai neiroloģisku traucējumu gadījumā.
- Pacienta uzraudzībai pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas jānotiek pēc ārsta ieskatiem.
- Pacienti jānodrošina ar norādījumiem par to, ka vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas viņiem ir jāatrodas kvalificētās ārstniecības iestādes tuvumā (2 stundu attālumā).

### Īpašas pacientu grupas

#### Pediātriskā populācija

*B šūnu ALL*: oficiāli mīļdarbības pētījumi pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem nav veikti.

*DLBŠL un FL*: Kymriah drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Gados vecāki cilvēki

*B šūnu ALL*: Kymriah drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīti.

*DLBŠL un FL*: pacientiem vecumā virs 65 gadiem deva nav jāpielāgo.

### *B hepatīta vīrusa (HBV), C hepatīta vīrusa (HCV) vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) seropozitīvi pacienti*

Pieredzes par Kymriah ražošanu pacientiem ar pozitīvu HIV testu, aktīvu HBV vai aktīvu HCV nav. Leikofērēzes materiāls Kymriah ražošanai no šiem pacientiem netiks pieņemts. HBV, HCV un HIV skrīnings jāveic saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pirms šūnu savākšanas ražošanai.

## Lietošanas veids

Kymriah paredzēta tikai intravenozai lietošanai.

### Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai ievadīšanas

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Rīkojoties ar Kymriah, veselības aprūpes speciālistiem jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un brilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas, tāpat kā rīkojoties ar jebkuru cilvēka izcelsmes materiālu.

### Sagatavošana infūzijai

Pirms Kymriah infūzijas jāpārlicinās, vai pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai, kas norādīta uz infūzijas maisa(-iem).

Kymriah atkausēšanas un infūzijas laikam jābūt koordinētam. Par infūzijas maisa pārbaudi un atkausēšanu lūdzu skatīt 6.6. apakšpunktu. Infūzijas sākuma laiks jāapstiprina iepriekš un jāpielāgo atkausēšanai, lai Kymriah būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir gatavs. Tiklīdz Kymriah ir atkausētas līdz istabas temperatūrai (20°C-25°C), tās ievada infūzijas veidā 30 minūšu laikā, lai saglabātu maksimālu produkta dzīvotspēju, ieskaitot jebkādas pārtraukumus infūzijas laikā.

## Lietošanas veids

Kymriah jālieto intravenozas infūzijas veidā, izmantojot lateksu nesaturošu intravenozu sistēmu bez leukocītu skaitu samazinoša filtra, ar ātrumu aptuveni 10-20 ml minūtē gravitātes plūsmā. Visam infūzijas maisa(-u) saturam jābūt ievadītam infūzijas veidā. Pirms infūzijas uzsākšanas sistēma ir jāuzpilda ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, un pēc infūzijas sistēma ar to ir jāizskalo. Kad viss Kymriah tilpums ir ievadīts, infūzijas maiss jāizskalo ar 10 – 30 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadītas pēc iespējas vairāk šūnu.

Ja ievadāmā Kymriah tilpums ir  $\leq 20$  ml, intravenozu bolus injekciju var izmantot kā alternatīvu ievadīšanas metodi.

Īpašus norādījumus atkritumu likvidēšanai skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Jāapsver limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas kontrindikācijas.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds jāuzglabā 30 gadus.

#### Ārstēšanas atlikšanas iemesli

Sakarā ar risku, kas saistīts ar Kymriah terapiju, infūzija jāatliek, ja pacientam ir kāds no minētajiem stāvokļiem.

- Neatrisinātas nopietnas nevēlamās blakusparādības (īpaši plaušu, sirds reakcijas vai hipotensija) no iepriekšējās ķīmijterapijas.
- Aktīva nekontrolēta infekcija.
- Aktīva transplantāta reakcija pret saimnieku (*graft versus host disease* - GVHD).
- Ievērojama leikozes klīniska pasliktināšanās vai strauja limfomas progresēšana pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas.

## Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kas ārstēti ar Kymriah, nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoriem.

## Aktīva centrālās nervu sistēmas (CNS) leikoze vai limfoma

Pieredze par Kymriah lietošanu pacientiem ar aktīvu CNS leikozi un aktīvu CNS limfomu ir ierobežota. Tādēļ Kymriah riska/ieguvuma attiecība šajās populācijās nav noteikta.

## Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Pēc Kymriah infūzijas bieži novēro citokīnu atbrīvošanās sindromu, ieskaitot nāvējošas vai dzīvībai bīstamas izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gandrīz visos gadījumos citokīnu atbrīvošanās sindroms attīstās 1 – 10 dienu laikā (sākuma laika mediāna 3 dienas) pēc Kymriah infūzijas pediatriskiem un jauniem pieaugušiem B šūnu ALL pacientiem, no 1 līdz 9 dienām (sākuma laika mediāna 3 dienas) pēc Kymriah infūzijas pieaugušiem DLBŠL pacientiem un no 1 līdz 14 dienām (sākuma laika mediāna 4 dienas) pēc Kymriah infūzijas pieaugušiem FL pacientiem. Laika mediāna līdz citokīnu atbrīvošanās sindroma izzušanai bija 8 dienas B šūnu ALL pacientiem, 7 dienas DLBŠL pacientiem un 4 dienas FL pacientiem.

Citokīnu atbrīvošanās sindroma simptomi var būt drudzis, drebuļi, mialģija, artralģija, slikta dūša, vemšana, caureja, svīšana, izsitumi, anoreksija, nogurums, galvassāpes, hipotensija, aizdusa, tahipnoja, hipoksija un tahikardija. Var tikt novērota arī orgānu disfunkcija, tai skaitā sirds mazspēja, nieru mazspēja un aknu bojājumi, ko pavada paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis, paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis vai paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis. Dažos citokīnu atbrīvošanās sindroma gadījumos var rasties diseminēta intravazāla koagulācija (DIK) ar zemu fibrinogēna līmeni, kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindromu (KCS), makrofāgu aktivācijas sindromu (MAS) un hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai neparādās šo blakusparādību pazīmes vai simptomi, ieskaitot drudzi.

Smaga citokīnu atbrīvošanās sindroma attīstības riska faktori bērniem un jauniem pieaugušajiem ar B šūnu ALL ir augsta pirmsinfūzijas audzēja slodze, nekontrolēta vai pieaugoša audzēja slodze pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas, aktīva infekcija un agrīns drudzis vai citokīnu atbrīvošanās sindroma sākums pēc Kymriah infūzijas. Augsta audzēja slodze pirms Kymriah infūzijas bija identificēta kā smaga citokīnu atbrīvošanās sindroma attīstības riska faktors pieaugušiem DLBŠL pacientiem.

Pirms Kymriah ievadīšanas pediatriskiem un jauniem pieaugušiem B šūnu ALL pacientiem jācenšas samazināt un kontrolēt pacienta audzēja slodzi.

Visu indikāciju gadījumā ir jānodrošina atbilstoša infekciju profilakse un ārstēšana, kā arī jānodrošina pilnīga visu esošo infekciju izārstēšana. Infekcijas var rasties arī citokīnu atbrīvošanās sindroma laikā un var paaugstināt letālu notikumu risku.

## Ar Kymriah saistītā citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšana

Citokīnu atbrīvošanās sindroms jāārstē, pamatojoties tikai uz pacienta klīnisko ainu un ir saskaņā ar 1. tabulā sniegto citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanas algoritmu. Tādu antiIL-6 ārstēšanu kā tocilizumabs lietot vidēji smaga vai smaga ar Kymriah saistīta citokīnu atbrīvošanās sindroma gadījumā. Vienai tocilizumaba devai katram pacientam jābūt uz vietas un pieejamai lietošanai pirms Kymriah infūzijas. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devām 8 stundu laikā. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem līdzekļiem CAS ārstēšanai tocilizumaba vietā.

Kortikosteroīdus var ievadīt dzīvībai bīstamās situācijās. Tisagenlekleicels turpina izplatīties un saglabājas pēc tocilizumaba un kortikosteroīdu ievadīšanas. Pacienti ar klīniski nozīmīgiem sirds funkcijas traucējumiem jāārstē atbilstoši neatliekamās palīdzības standartiem, un jāapsver tādi izmeklējumi kā ehokardiogrāfija. Audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor* - TNF) antagonistus nav ieteicams izmantot, lai ārstētu ar Kymriah saistīto citokīnu atbrīvošanās sindromu.

### 1. tabula. Citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanas algoritms

Citokīnu atbrīvošanās sindroma smagums	Simptomātiska ārstēšana	Tocilizumabs	Kortikosteroīdi
Viegli simptomi, kuru dēļ nepieciešama tikai simptomātiska ārstēšana, piemēram: <ul style="list-style-type: none"> <li>- neliels drudzis,</li> <li>- nogurums,</li> <li>- anoreksija</li> </ul>	Jāizslēdz citi cēloņi (piemēram, infekcija) un jāārstē specifiski simptomi piemēram, ar pretdrudža līdzekļiem, pretvemšanas līdzekļiem, pretspāņu līdzekļiem utt. Ja ir neitropēnija, jāievada antibiotikas saskaņā ar vietējām vadlīnijām	Nav piemērojams	Nav piemērojami
Simptomi, kuru dēļ nepieciešama mērena iejaukšanās: <ul style="list-style-type: none"> <li>- febrila temperatūra,</li> <li>- hipoksija,</li> <li>- viegla hipotensija</li> </ul>	Pretdrudža līdzekļi, skābeklis, intravenozi šķidrums un/vai vazopresori mazās devās pēc nepieciešamības; Citu orgānu toksicitāte jāārstē saskaņā ar vietējām vadlīnijām		
Simptomi, kuru dēļ nepieciešama agresīva iejaukšanās: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hipoksija, kas prasa augstas plūsmas skābekļa padevi vai</li> <li>- hipotensija, kam nepieciešamas lielas vai vairākas vazopresoru devas</li> </ul>	Augstas plūsmas skābekļa padeve Intravenozi šķidrums un vazopresors (-i) lielās devās Citu orgānu toksicitāte jāārstē saskaņā ar vietējām vadlīnijām	Ja pēc simptomātiskas ārstēšanas nav uzlabojumu, jāievada tocilizumabs intravenozi 1 stundas laikā: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacienta ķermeņa masa <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg (maksimālā deva 800 mg);</li> <li>- pacienta ķermeņa masa <math>&lt; 30</math> kg: 12 mg/kg;</li> </ul> Ja nav uzlabošanās, jāatkārto ik pēc 8 stundām (kopā ne vairāk kā 4 devas)*	Ja 12 līdz 18 stundu laikā pēc tocilizumaba lietošanas nav uzlabošanās, jāievada intravenozi metilprednizolons (vai līdzvērtīgs) 2 mg/kg dienas devā, līdz vazopresori un skābeklis vairs nav nepieciešami, pēc tam jāsamazina deva*
Dzīvībai bīstami simptomi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nestabila hemodinamika, neskatoties uz intravenozo šķidrumu un vazopresoru lietošanu</li> <li>- progresējošs respirators distress</li> <li>- strauja klīniskā stāvokļa pasliktināšanās</li> </ul>	Mehāniskā elpināšana; Intravenozi šķidrums un vazopresors (-i) lielās devās; Citu orgānu toksicitāte jāārstē saskaņā ar vietējām vadlīnijām		
* Ja pēc tocilizumaba un steroīdu lietošanas nav uzlabošanās, jāapsver cita anti-citokīnu un anti-T šūnu terapija saskaņā ar institucionālo politiku un publicētajām vadlīnijām.			

Alternatīvas citokīnu atbrīvošanās sindroma pārvaldības stratēģijas var īstenot, pamatojoties uz atbilstošām institucionālām vai akadēmiskām vadlīnijām.

## Neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības

Lietojot Kymriah, bieži rodas neiroloģiski traucējumi, it īpaši encefalopātija, apjukums vai delīrijs, un tie var būt smagi vai dzīvībai bīstami (skatīt 4.8. apakšpunktu). Citas izpausmes bija nomākts apziņas līmenis, krampji, afāzija un runas traucējumi. Lielākā daļa neiroloģisko traucējumu parādījās 8 nedēļu laikā pēc Kymriah infūzijas un bija pārejošas. Laika mediāna līdz pirmo neiroloģisko traucējumu sākumam, kas radās jebkurā laikā pēc Kymriah infūzijas, bija 8 dienas B-šūnu ALL un 6 dienas DLBŠL un 9 dienas FL. Laika mediāna līdz traucējumu izzušanai bija 7 dienas B-šūnu ALL, 13 dienas DLBŠL un 2 dienas FL. Neiroloģiskie traucējumi var būt vienlaicīgi ar citokīnu atbrīvošanās sindromu, pēc citokīnu atbrīvošanās sindroma izzušanas vai bez citokīnu atbrīvošanās sindroma.

Pacienti jānovēro, vai neparādās neiroloģiski traucējumi. Neiroloģisku traucējumu gadījumā pacientiem jāveic diagnostiskie pasākumi un jāārstē, ņemot vērā pamatā esošo patofizioloģisko mehānismu un atbilstoši vietējai standarta aprūpei.

## Infekcijas un febrila neitropēnija

Pacientiem ar aktīvu nekontrolētu infekciju nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar Kymriah, kamēr infekcija nav izārstēta. Pirms Kymriah infūzijas infekcijas profilaksei jābūt atbilstoši standarta vadlīnijām, pamatojoties uz iepriekšējās imūnsupresijas pakāpi.

Pēc Kymriah infūzijas pacientiem bieži radās nopietnas infekcijas, tostarp gadījumi ar novēlotu sākumu, ieskaitot dzīvībai bīstamas un letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē. Ja nepieciešams, profilaktiski jānozīmē antibiotikas, un pirms ārstēšanas ar Kymriah un tās laikā jāveic uzraudzības pārbaudes. Ir zināms, ka infekcijas sarežģīti vienlaicīgi noritotā citokīnu atbrīvošanās sindroma gaitu un ārstēšanu. Pacientiem ar neiroloģiskām blakusparādībām jāapsver centrālās nervu sistēmas oportūnistisku infekciju iespējamība un jāveic atbilstoši diagnostiskie novērtējumi.

Pēc Kymriah infūzijas pacientiem bieži novēroja febrilu neitropēniju, un tā var noritēt vienlaicīgi ar citokīnu atbrīvošanās sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas febrila neitropēnija, jāizvērtē iespējama infekcija un tā atbilstoši jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķīdriem un citu atbalsta terapiju atbilstoši medicīniskām indikācijām.

Pacientiem, kuri sasniedz pilnīgu remisiju pēc Kymriah, zems imūnglobulīna līmenis var paaugstināt infekciju risku. Jāpievērš uzmanība infekcijas pazīmēm un simptomiem atbilstoši vecumam un attiecīgām standarta vadlīnijām.

## Ilgstošas citopēnijas

Citopēnijas var saglabāties vairākas nedēļas pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas un Kymriah infūzijas, tās jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām. Lielākā daļa pacientu, kuriem 28. dienā pēc Kymriah terapijas bija citopēnijas, trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas tās mazinājās līdz 2. vai zemākai pakāpei pediatriskiem ALL un DLBŠL pacientiem un sešu mēnešu laikā FL pacientiem. Ilgstoša neitropēnija bija saistīta ar paaugstinātu infekcijas risku. Mieloīdo šūnu augšanas faktori, galvenokārt granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošais faktors (GM-CSF - *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) var pasliktināt citokīnu atbrīvošanās sindroma simptomus, un tie nav ieteicami pirmajās 3 nedēļās pēc Kymriah infūzijas vai līdz brīdim, kamēr izzūd citokīnu atbrīvošanās sindroms.

## Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri ārstēti ar Kymriah, var attīstīties sekundāri ļaundabīgi audzēji vai vēža recidīvs. Viņi jākontrolē visu dzīvi, vai nerodas sekundāri ļaundabīgi audzēji. Ja rodas sekundārs ļaundabīgs audzējs, jāsaazinās ar kompāniju, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu paņemšanu testēšanai.



### Hipogammaglobulinēmija

Hipogammaglobulinēmija un agammaglobulinēmija var rasties pacientiem pēc Kymriah infūzijas. Pēc ārstēšanas ar Kymriah ir jākontrolē imūnglobulīna līmenis. Pacientiem ar zemu imūnglobulīna līmeni jāveic tādi preventīvie pasākumi kā piesardzības pasākumi pret infekciju, antibiotiku profilaktiska lietošana un imūnglobulīna aizstājterapija atbilstoši vecumam un standarta vadlīnijām.

### Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Dažkārt novērots ASS, kas var būt smags. Lai samazinātu ASS risku, pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni vai augstu audzēja slodzi pirms Kymriah infūzijas jāsaņem allopurinols vai alternatīva profilakse. Jākontrolē ASS pazīmes un simptomi, un traucējumi jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām.

### Vienlaicīga slimība

Pacientus ar aktīvu CNS traucējumu anamnēzē vai nieru, aknu, plaušu vai sirds funkcijas traucējumiem pētījumos neiekļāva. Šos pacientus vairāk var ietekmēt turpmāk aprakstīto nevēlamo blakusparādību sekas, un viņiem jāpievērš īpaša uzmanība.

### Iepriekšēja cilmes šūnu transplantācija

Pacientiem nav ieteicams saņemt Kymriah 4 mēnešu laikā pēc alogēnas cilmes šūnu transplantācijas (CŠT), jo pastāv risks, ka Kymriah pasliktinās GVHD. Leikoferēze Kymriah ražošanai jāveic vismaz 12 nedēļas pēc alogēnas CŠT.

### Seroloģiskie izmeklējumi

Pagaidām nav pieredzes par Kymriah ražošanu pacientiem ar pozitīvu HBV, HCV un HIV testu.

Pirms šūnu savākšanas ražošanai ir jāveic HBV, HCV un HIV skrīnings saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija var rasties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm pret B šūnām un var izraisīt fulminantu hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.

### Iepriekšēja terapija ar anti-CD19

Pieredze par Kymriah lietošanu pacientiem, kuriem iepriekš saņēmuši pret CD19 vērsta terapiju, ir ierobežota. Kymriah nav ieteicams, ja pacientam pēc iepriekšējas anti-CD19 terapijas ir CD19 negatīvas leikozes recidīvs.

### Ietekme uz seroloģiskām analīzēm

Sakarā ar ierobežotiem un īsiem identiskas ģenētiskas informācijas fragmentiem starp lentivīrusa vektoru, kuru izmanto, lai pagatavotu Kymriah, un HIV, daži komerciālie HIV nukleīnskābju testi (NAT) var uzrādīt kļūdaini pozitīvus rezultātus.

### Nātrija un kālija saturs

Šīs zāles satur no 24,3 līdz 121,5 mg nātrija devā, kas ir līdzvērtīgi 1 – 6% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

#### Dekstrāna 40 un dimetilsulfoksīda (DMSO) saturs

Šīs zāles satur 11 mg dekstrāna 40 un 82,5 mg dimetilsulfoksīda (DMSO) mililitrā. Ir zināms, ka katra no šīm palīgvielām var izraisīt anafilaktisku reakciju, ja tās lietotas parenterāli. Visi pacienti infūzijas laikā rūpīgi jānovēro.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Farmakokinētiskās un farmakodinamiskās zāļu mijiedarbības pētījumi ar tisagenlekleicelu nav veikti. Oficiāli pētījumi par vienlaicīgu T šūnu funkciju inhibējošu zāļu lietošanu nav veikti. Mazu devu steroīdu lietošana atbilstoši citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanas algoritmam neietekmē CAR-T šūnu izplatīšanos un noturību. Vienlaicīga T šūnu stimulējošu līdzekļu lietošana nav pētīta un ietekme nav zināma.

#### Dzīvās vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vakcīnām drošums Kymriah terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas, Kymriah terapijas laikā un līdz imūnās sistēmas funkcijas atjaunošanai pēc ārstēšanas ar Kymriah.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms ārstēšanas ar Kymriah uzsākšanas ir jāpārbauda, vai reproduktīva vecuma sievietēm nav grūtniecības.

Informāciju par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību pacientiem, kuri saņem limfocītu skaitu samazinošu terapiju, skatīt limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas zāļu aprakstā.

Dati par iedarbību nav pietiekoši, lai sniegtu ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc Kymriah terapijas.

##### Grūtniecība

Dati par Kymriah lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Kymriah pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu, vai tās var kaitēt auglim, lietojot grūtniecības laikā, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai Kymriah var tikt pārnestas auglim caur placentu un vai tas var izraisīt toksicitāti auglim, tajā skaitā B-šūnu limfocitopēniju. Kymriah grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Grūtnieces jāinformē par iespējamo risku auglim. Grūtniecības iespēja pēc Kymriah terapijas jāapspriež ar ārstējošo ārstu.

Grūtniecēm, kuras saņēmušas Kymriah, var būt hipogammaglobulinēmija. Jaundzimušajiem, kuri dzimuši ar Kymriah ārstētām mātēm, jānosaka imūnglobulīna līmenis.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Kymriah šūnas izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem bērniem/zīdaiņiem. Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, jāinformē par iespējamo risku ar krūti barotam zīdaiņim.

Bērna barošana ar krūti pēc saņemtās ārstēšanas ar Kymriah jāapspriež ar ārstējošo ārstu.

## Fertilitāte

Datu par Kymriah ietekmi uz fertilitāti nav. Kymriah ietekme uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Kymriah būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā neiroloģisku traucējumu, tai skaitā apziņas traucējumu vai krampju, iespējamību, pacientiem, kuri saņēma Kymriah, 8 nedēļu laikā pēc infūzijas ir pazeminātas vai izmainītas apziņas vai koordinācijas risks.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma novērtējums balstījās uz kopumā 291 pacientu (ar bērnu un gados jaunu pieaugušo B-šūnu ALL un DLBŠL un FL), kuri saņēma Kymriah trīs daudzcentru galvenajos klīniskajos pētījumos.

#### B šūnu ALL

Šajā sadaļā aprakstītās blakusparādības bija 79 pacientiem, kuriem tika ievadīta Kymriah daudzcentru klīniskajā pētījumā CCTL019B2202.

Visbiežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (77%), infekcijas (72%), hipogammaglobulinēmija (53%), drudzis (42%) un samazināta ēstgriba (38%).

Visizplatītākās hematoloģiskās laboratorisko analīžu novirzes bija samazināts leikocītu skaits (100%), pazemināts hemoglobīna līmenis (100%), samazināts neitrofilo leikocītu skaits (100%), samazināts limfocītu skaits (100%) un samazināts trombocītu skaits (97%).

3. un 4. pakāpes blakusparādības ziņotas 89% pacientu. Visbiežākā 3. un 4. pakāpes nehematoloģiskā blakusparādība bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (48%).

Visbiežākās 3. un 4. pakāpes hematoloģiskās laboratorijas analīžu patoloģijas bija samazināts leikocītu skaits (97%), samazināts limfocītu skaits (96%), samazināts neitrofilo leikocītu skaits (95%), samazināts trombocītu skaits (77%) un samazināts hemoglobīna līmenis (48%).

3. un 4. pakāpes blakusparādības biežāk tika novērotas pirmajās 8 nedēļās pēc infūzijas (82% pacientu), salīdzinot ar periodu vēlāk par 8 nedēļām pēc infūzijas (51% pacientu).

#### DLBŠL

Šajā sadaļā aprakstītās blakusparādības tika raksturotas 115 pacientiem, kuri saņēma Kymriah infūzijas vienā globālā daudzcentru, starptautiskā pētījumā, t.i., pašreizējā galvenajā klīniskajā pētījumā CCTL019C2201.

Biežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (57%), infekcijas (58%), drudzis (35%), caureja (31%), slikta dūša (29%), nogurums (27%) un hipotensija (25%).

Visizplatītākās hematoloģiskās laboratorisko analīžu novirzes bija samazināts limfocītu skaits (100%), samazināts leikocītu skaits (99%), samazināts hemoglobīna līmenis (99%), samazināts neitrofilo leikocītu skaits (97%) un samazināts trombocītu skaits (95%).

3. un 4. pakāpes blakusparādības tika ziņotas 88% pacientu. Biežākās 3. un 4. pakāpes nehematoloģiskās blakusparādības bija infekcijas (34%) un citokīnu atbrīvošanās sindroms (23%).

Biežākās (>25%) 3. un 4. pakāpes hematoloģiskās laboratorijas analīžu novirzes bija samazināts limfocītu skaits (95%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (82%), samazināts leukocītu skaits (78%), pazemināts hemoglobīna līmenis (59%) un samazināts trombocītu skaits (56%).

3. un 4. pakāpes blakusparādības biežāk tika novērotas pirmajās 8 nedēļās pēc infūzijas (82%), salīdzinot ar periodu vēlāk par 8 nedēļām pēc infūzijas (48%).

#### FL

Šajā sadaļā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika raksturotas 97 pacientiem, kuriem tika ievadīta Kymriah infūzija vienā globālā daudzcentru starptautiskā pētījumā, t.i., notiekošā pivotālajā klīniskajā pētījumā CCTL019E2202.

Visbiežākās nehematoloģiskās blakusparādības (>25%) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (50%), infekcijas (50%) un galvassāpes (26%).

Visbiežākās hematoloģiskās laboratorisko analīžu novirzes bija pazemināts hemoglobīna līmenis (94%), samazināts limfocītu skaits (92%), samazināts leukocītu skaits (91%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (89%) un samazināts trombocītu skaits (89%).

3. un 4. pakāpes blakusparādības tika ziņotas 75% pacientu. Biežākās 3. un 4. pakāpes nehematoloģiskās blakusparādības bija infekcijas (16%).

Biežākās (>25%) 3. un 4. pakāpes hematoloģiskās laboratorisko analīžu novirzes bija samazināts limfocītu skaits (87%), samazināts leukocītu skaits (74%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (71%), samazināts trombocītu skaits (26%) un pazemināts hemoglobīna līmenis (25%).

3. un 4. pakāpes blakusparādības biežāk tika novērotas pirmajās 8 nedēļās pēc infūzijas (70%), salīdzinot ar 8 nedēļām pēc infūzijas (40%).

#### Zāļu nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā sadaļā aprakstītās blakusparādības bija atklātas 79, 115 un 97 pacientiem daudzcentru galvenajos klīniskajos pētījumos (CCTL019B2202, CCTL019C2201 un CCTL019E2202). Zāļu nevēlamās blakusparādības no šiem klīniskajiem pētījumiem (2. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmas klasē zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, sākot ar biežākajām, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **2. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās zāļu blakusparādības**

<b>Infekcijas un infestācijas<sup>1)</sup></b>	
Ļoti bieži:	Infekcijas – neprecizēts izraisītājs, vīrusu infekcijas, baktēriju infekcijas
Bieži:	Sēnīšu infekcijas
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anēmija, asiņošana <sup>2)</sup> , febrilā neitropēnija, neitropēnija, trombocitopēnija
Bieži:	Hemofagocītiska limfohistiocitoze, leukopēnija, pancitopēnija, koagulopātija, limfopēnija
Retāk:	B-šūnu aplāzija
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Citokīnu atbrīvošanās sindroms, hipogammaglobulinēmija <sup>3)</sup>
Bieži:	Ar infūziju saistīta reakcija, transplantāta atgrūšanas slimība <sup>4)</sup>

<b>Vielmaiņas un uztura traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hipofosfatēmija, hipomagniēmija
Bieži:	Hipoalbuminēmija <sup>5)</sup> , hiperglikēmija, hiponatriēmija, hiperurikēmija, hiperkalciēmija, audzēja sabrukšanas sindroms, hiperkaliēmija, hiperfosfatēmija, hipernatriēmija, hiper magniēmija, hiperferitinēmija <sup>6)</sup> , hipokalciēmija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bieži:	Trauksme, delīrijs <sup>7)</sup> , miega traucējumi <sup>8)</sup>
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes <sup>9)</sup> , encefalopātija <sup>10)</sup>
Bieži:	Reibonis <sup>11)</sup> , perifēra neiropātija <sup>12)</sup> , trīce <sup>13)</sup> , motora disfunkcija <sup>14)</sup> , krampji <sup>15)</sup> , runas traucējumi <sup>16)</sup> , neiralģija <sup>17)</sup> , ar imūno efektoru šūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms**
Retāk:	Išēmisks smadzeņu infarkts, ataksija <sup>18)</sup>
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Redzes traucējumi <sup>19)</sup>
<b>Sirdsdarbības traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Tahikardija <sup>20)</sup>
Bieži:	Sirds mazspēja <sup>21)</sup> , sirds apstāšanās, priekškambaru mirdzēšana
Retāk:	Kambaru ekstrasistolēs
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Hipotensija <sup>22)</sup>
Bieži:	Tromboze <sup>23)</sup> , kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindroms, hipertensija
Retāk:	Pietvīkums
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži:	Klepus <sup>24)</sup> , elpas trūkums <sup>25)</sup> , hipoksija
Bieži:	Orofaringeālas sāpes <sup>26)</sup> , plaušu tūska <sup>27)</sup> , aizlikts deguns, pleiras izsvīdums, tahipnoja, akūts respiratorā distresa sindroms
Retāk:	Infiltrāts plaušās
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, sāpes vēderā <sup>28)</sup>
Bieži:	Stomatīts, vēdera uzpūšanās, sausa mute, ascīts
<b>Aknu un žultsceļu traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis <sup>29)</sup>
Bieži:	Hiperbilirubinēmija
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Izsitumi <sup>30)</sup>
Bieži:	Nieze, eritēma, hiperhidroze, svīšana naktī
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Artralģija, muskuloskeletālas sāpes <sup>31)</sup>
Bieži:	Mialģija
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Akūts nieru bojājums <sup>32)</sup>
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	Drudzis, nogurums <sup>33)</sup> , tūska <sup>34)</sup> , sāpes <sup>35)</sup>
Bieži:	Gripai līdzīga slimība, astēnija, multiplu orgānu disfunkcijas sindroms, drebuļi
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Samazināts limfocītu skaits*, samazināts balto asins šūnu skaits*, pazemināts hemoglobīna līmenis*, samazināts neitrofilo leukocītu skaits*, samazināts trombocītu skaits*
Bieži:	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa, samazināts fibrinogēna līmenis asinīs, paaugstināts Starptautiskais standartizētais koeficients (INR), paaugstināts D dimēru līmenis, pagarināts aktivētais parciālais tromboplastīna laiks, pagarināts protrombīna laiks

- 1) Norādītās infekcijas un infestācijas ir augsta līmeņa grupas apzīmējums.
- 2) Asins izplūdums ietver anālo asiņošanu, asiņainas tulzņas, asinis urīnā, asiņošanu katetru vietā, smadzeņu asiņošanu, konjunktīvas asiņošanu, kontūziju, hemorāģisku cistītu, divpadsmitpirkstu zarnas čūlas asiņošanu, diseminētu intravaskulāru koagulāciju, deguna asiņošanu, acs sāsītumu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, smaganu asiņošanu, hematohēziju, hemartrozi, hematēmēzi, hematomu, hematūriju, hemoptīzi, spēcīgu menstruālo asiņošanu, resnās zarnas asiņošanu, melēnu, asiņošanu mutes dobumā, gļotādu asiņošanu, asiņainas čūlas mutes dobumā, peritoneālo hematomu, petēhijas, rīkles asiņošanu, asiņošanu pēc procedūras, plaušu asiņošanu, purpuru, tīklenes asiņošanu, traumatisku hematomu, audzēja asiņošanu, augšējā gremošanas trakta asiņošanu un asiņošanu no maksts.
- 3) Hipogammaglobulinēmija ietver pazeminātu imūnglobulīnu līmeni, pazeminātu imūnglobulīna A līmeni asinīs, pazeminātu imūnglobulīna G līmeni asinīs, pazeminātu imūnglobulīna M līmeni asinīs, imūndeficītu, vispārēju nepastāvīgu imūndeficītu un hipogammaglobulinēmiju.
- 4) Transplantāta pret saimniekorganismu slimība (GvHD - *Graft-versus-host Disease*) ietver GvHD, GvHD kuņģa-zarnu traktā, GvHD ādā.
- 5) Hipoalbuminēmija ietver samazinātu asins albumīna līmeni, hipoalbuminēmiju.
- 6) Hiperferitinēmija ietver hiperferitinēmiju, paaugstinātu feritīna līmeni serumā.
- 7) Delīrijs ietver uzbudinājumu, delīriju, halucinācijas, redzes halucinācijas, aizkaitināmību un nemieru.
- 8) Miega traucējumi ietver miega traucējumus, bezmiegu un nakts murgus.
- 9) Galvassāpes ietver galvassāpes un migrēnu.
- 10) Encefalopātija ietver apziņas līmeņa pazemināšanos, garīgā stāvokļa izmaiņas, automātismus, kognitīvos traucējumus, apjukuma stāvokli, uzmanības traucējumus, encefalopātiju, miegainību, letarģiju, atmiņas traucējumus, metabolo encefalopātiju un patoloģisku domāšanu.
- 11) Reibonis ietver reiboni, presinkopi un sinkopi.
- 12) Perifērā neiropātija ietver dizestēziju, parestēziju, perifēro sensoro neiropātiju, perifēro neiropātiju, hiperestēziju un hipoestēziju.
- 13) Trīce ietver diskīnēziju un trīci.
- 14) Motorā disfunkcija ietver muskuļu spazmas, muskuļu raustīšanos, mioklonusu un miopātiju.
- 15) Krampji ietver krampjus, ģeneralizētus toniskus-kloniskus krampjus un *status epilepticus*.
- 16) Runas traucējumi ietver runas traucējumus, dizartriju un afāziju.
- 17) Neiraļģija ietver neiraļģiju un sēžas nerva iekaisumu.
- 18) Ataksija ietver ataksiju un dismetriju.
- 19) Vizuālie traucējumi ietver neskaidru redzi un redzes traucējumus.
- 20) Tahikardija ietver sinusa tahikardiju, supraventrikulāru tahikardiju, tahikardiju.
- 21) Sirds mazspēja ietver sirds mazspēju, kreisā kambara disfunkciju, sastrēguma sirds mazspēju un labā kambara disfunkciju.
- 22) Hipotensija ietver hipotensiju un ortostatisku hipotensiju.
- 23) Tromboze ietver dziļo vēnu trombozi, emboliju, plaušu emboliju, trombozi, dobās vēnas trombozi un venozu trombozi.
- 24) Klepus ietver klepu, produktīvu klepu un augšējo elpceļu klepus sindromu.
- 25) Aizdusa ietver akūtu elpošanas mazspēju, aizdusu, aizdusu fiziskas slodzes laikā, respiratoro distresu un elpošanas mazspēju.
- 26) Mutes un rīkles sāpes ietver mutes dobuma sāpes un orofaringeālās sāpes.
- 27) Plaušu tūska ietver akūtu plaušu tūsku un plaušu tūsku.
- 28) Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūtu vēderā.
- 29) Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartātaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni asinīs, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, paaugstinātu transamināžu līmeni.
- 30) Izsitumi ietver dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, kontaktdermatītu, izsitumus, makulopapulārus izsitumus, papulozus izsitumus un niezošus izsitumus.
- 31) Muskuloskeletālas sāpes ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes sānos, muskuļu un skeleta sāpes krūtīs, muskuļu un skeleta sāpes, sprandas sāpes, sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirdi.

- 32) Akūts nieru bojājums ietver akūtu nieru bojājumu, anūriju, azotēmiju, izmainītu kreatinīna līmeni asinīs, paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs, nieru mazspēju, renālu tubulāru disfunkciju un renālu tubulāru nekrozi.
- 33) Nogurums ietver nogurumu un savārgumu.
- 34) Tūska ietver šķidrums aizrūti, šķidrums pārslozdi, perifēru tūska, ģeneralizētu tūska, lokalizētu tūska, sejas tūska un perifēru pietūkumu.
- 35) Sāpes ietver sāpes un sāpes ekstremitātēs.
- \* Biežums aprēķināts, pamatojoties uz laboratoriskām vērtībām. Pacienti ir uzskaitīti tikai pēc smagākās novērotās blakusparādību pakāpes pēc sākotnējiem rādītājiem \*
- \*\* Saīsināti kā ICANS - *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*. Simptomi vai pazīmes var būt progresējošas un var ietvert afāziju, izmainītu apziņas līmeni, kognitīvo prasmju traucējumus, motorisko vājumu, krampjus un smadzeņu tūska.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Pašlaik notiekošajā klīniskajā pētījumā bērniem un jauniem pieaugušajiem ar B šūnu ALL (N=79) par citokīnu atbrīvošanās sindromu ziņoja 77% pacientu (48% ar 3. vai 4. pakāpi). Divi nāves gadījumi bija 30 dienu laikā pēc tisagenlekleicela infūzijas, ieskaitot vienu pacientu, kurš nomira no progresējošas leikozes iespējama citokīnu atbrīvošanās sindroma gadījumā, un vienu pacientu, kuram bija fatāla intrakraniāla hemorāģija, kas attīstījās pēc citokīnu atbrīvošanās sindroma ar pozitīvu dinamiku, vēdera muskuļu išēmijas sindroma, koagulopātijas un nieru mazspējas.

Pašlaik notiekošajā DLBŠL klīniskajā pētījumā (N=115) par citokīnu atbrīvošanās sindromu ziņoja 57% pacientu, (23% ar 3. vai 4. pakāpi).

Pašlaik notiekošajā klīniskajā pētījumā FL (N=97) par citokīnu atbrīvošanās sindromu ziņoja 50% pacientu. Netika ziņots par 3. vai 4. pakāpes notikumiem.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms bija iedalīts smaguma pakāpēs atbilstoši *Penn* kritērijiem pediatriko pacientu un jaunu pieaugušo B-šūnu ALL un DLBŠL pētījumos šādi: 1. smaguma pakāpe – vieglas reakcijas, reakcijas, kuru gadījumā nepieciešama atbalstoša aprūpe; 2. smaguma pakāpe – vidēji smagas reakcijas, reakcijas, kuru gadījumā nepieciešama intravenoza terapija; 3. smaguma pakāpe – smagas reakcijas, reakcijas, kuru gadījumā nepieciešami vazopresori līdzekļi mazās devās vai papildus skābeklis; 4. smaguma pakāpe – dzīvībai bīstamas reakcijas, tādas, kuru gadījumā nepieciešami vazopresori līdzekļi lielās devās vai intubācija; 5. smaguma pakāpe – nāve.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms bija iedalīts smaguma pakāpēs atbilstoši *Lee* kritērijiem FL pētījumā: 1. smaguma pakāpe: viegli vispārējie simptomi, kuru dēļ nepieciešama simptomātiska ārstēšana; 2. smaguma pakāpe: simptomi, kuru dēļ nepieciešama mērena ievājšānās, piemēram, zemas plūsmas skābekļa padeve vai vazopresori līdzekļi mazās devās; 3. smaguma pakāpe: simptomi, kuru dēļ nepieciešama agresīva ievājšānās, piemēram, augstas plūsmas skābekļa padeve un vazopresori līdzekļi lielās devās; 4. smaguma pakāpe: dzīvībai bīstami simptomi, kuru gadījumā nepieciešama intubācija; 5. smaguma pakāpe: nāve.

Informāciju par citokīnu atbrīvošanās sindroma klīnisko terapiju skatīt 4.4. apakšpunktā un 1. tabulā.

#### Infekcijas un febrila neitropēnija

B šūnu ALL pacientiem smagas infekcijas (3. pakāpes vai smagākas), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas, radās 48% pacientu pēc Kymriah infūzijas. Kopējā sastopamība (visas pakāpes) bija 73% (neprecizētas 57%, vīrusu 38%, bakteriālas 27% un sēnīšu 15%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). 43% pacientu 8 nedēļu laikā pēc Kymriah infūzijas bija jebkāda veida infekcija.

DLBŠL pacientiem smagas infekcijas (3. pakāpes vai smagākas), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas, radās 34% pacientu. Kopējā sastopamība (visas pakāpes) bija 58% (neprecizētas 48%, bakteriālas 15%, sēnīšu 11% un vīrusu 11%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). 37% pacientu 8 nedēļu laikā bija jebkāda veida infekcija.

FL pacientiem smagas infekcijas (3. vai 4. pakāpe) radās 16% pacientu. Kopējā sastopamība (visas pakāpes) bija 50% (neprecizētas 36%, vīrusu 17%, bakteriālas 6% un sēnīšu 2%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). 19% pacientu 8 nedēļu laikā bija jebkāda veida infekcija.

Smaga febrila neitropēnija (3. vai 4. pakāpe) tika novērota 34% pediatriko pacientu un jaunu pieaugušo ar B šūnu ALL, 17% pacientu ar DLBŠL un 12% FL pacientu. Informāciju par febrilas neitropēnijas terapiju pirms un pēc Kymriah infūzijas skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### Ilgstošas citopēnijas

Pamatojoties uz iepriekšēju ķīmijterapiju un Kymriah terapiju, citopēnijas novēro ļoti bieži.

Visiem pediatrikiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar B šūnu ALL kādā laikā pēc Kymriah infūzijas bija 3. un 4. pakāpes citopēnija. 3. un 4. pakāpes citopēnijas, kas neizzuda līdz 28. dienai pēc Kymriah infūzijas, pamatojoties uz laboratorisko analīžu rezultātiem ietvēra samazinātu balto asins šūnu skaitu (57%), samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu (54%), samazinātu limfocītu skaitu (44%) un samazinātu trombocītu skaitu (42%) un pazeminātu hemoglobīna līmeni (13%).

Visiem pieaugušajiem DLBŠL pacientiem kādā laikā pēc Kymriah infūzijas bija 3. un 4. pakāpes citopēnijas. 3. un 4. pakāpes citopēnijas, kas neizzuda līdz 28. dienai, pamatojoties uz laboratorisko analīžu rezultātiem ietvēra samazinātu trombocītu skaitu (39%), samazinātu limfocītu skaitu (29%), samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu (25%), un samazinātu balto asins šūnu skaitu (21%) un pazeminātu hemoglobīna līmeni (14%).

Pieaugušiem pacientiem ar FL, 99% bija 3. un 4. pakāpes citopēnija jebkurā laikā pēc Kymriah infūzijas. 3. un 4. pakāpes citopēnija, kas netika atrisināta 28. dienā pēc Kymriah infūzijas, pamatojoties uz laboratorisko analīžu rezultātiem, ietvēra samazinātu limfocītu skaitu (23%), samazinātu trombocītu skaitu (17%), samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu (16%), samazinātu balto asins šūnu skaitu (13%) un pazeminātu hemoglobīna līmeni (3%).

#### Neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības

Lielākā daļa neirotoksisko notikumu radās 8 nedēļu laikā pēc infūzijas, un tie bija pārejoši.

Pediatrikiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar B šūnu ALL encefalopātijas un/vai delīrija pazīmes 8 nedēļu laikā pēc Kymriah infūzijas radās 39% pacientu (13% bija 3. vai 4. pakāpes). Pacientiem ar DLBŠL encefalopātijas un/vai delīrija pazīmes 8 nedēļu laikā pēc Kymriah infūzijas radās 20% pacientu (11% bija 3. vai 4. pakāpes). FL pacientiem tās radās 9% pacientu (1% 3. vai 4. pakāpe) 8 nedēļu laikā pēc Kymriah infūzijas. No neirotoksiskajiem notikumiem FL pacientiem ar imūno efektora šūnu saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS - *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) radās 4% pacientu (1% 3. vai 4. pakāpe) 8 nedēļu laikā pēc Kymriah infūzijas.

#### Hipogammaglobulinēmija

Ar Kymriah ārstētiem pacientiem par hipogammaglobulinēmiju ziņoja 53% pacientu ar r/r (recidivējoša vai refraktāra) ALL, 17% pacientu ar r/r DLBŠL un 17% pacientu ar r/r FL.

Grūtniecēm, kuras saņēmušas Kymriah, var būt hipogammaglobulinēmija. Jaundzimušajiem, kuru mātes saņēmušas Kymriah, jānosaka imūnglobulīnu līmenis.

#### Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos tisagenlekleicela humorālā imūngenitāte tika novērtēta, nosakot anti-murīnās CAR19 antivielas (anti-mCAR19) serumā pirms un pēc ievadīšanas. Lielākajai daļai pediatriko pacientu un jauno pieaugušo ar ALL (B2202, 91,1%), pieaugušo pacientu ar DLBŠL (C2201, 93,9%), un pieaugušo pacientu ar FL (E2202, 66,0%) bija pozitīvs anti-mCAR19 antivielu tests pirms devas ievadīšanas.



Terapijas inducētās anti-mCAR19 antivielas bija atrastas 40,5% pediatriko pacientu un jauno pieaugušo ar ALL, 8,7% pieaugušo pacientu ar DLBŠL un 28,7% pieaugušo pacientu ar FL. Iepriekš noteiktās terapijas inducētās antivielas nebija saistītas ar ietekmi uz klīnisko atbildes reakciju, kā arī tās neietekmēja tisagenlekleicela izplatīšanos un noturību. Pierādījumu nav, ka iepriekš esošo un terapijas inducēto antivielu klātbūtne ietekmētu Kymriah drošumu un efektivitāti.

T šūnu imūngenitātes atbildes reakcijas nenovēroja pediatrikiem un jauniem pieaugušajiem pacientiem ar B šūnu ALL, pieaugušajiem pacientiem ar r/r DLBŠL un pieaugušajiem pacientiem ar FL.

#### Pēcreģistrācijas pieredze

Dati par tālāk norādītajām blakusparādībām ir iegūti Kymriah pēcreģistrācijas pieredzes laikā, izmantojot spontānos ziņojumus, literatūras gadījumus, paplašinātas piekļuves programmas un klīniskos pētījumus, kas nav globālie reģistrācijas pētījumi. Tā kā par šīm reakcijām brīvprātīgi ziņo nenoteikta lieluma populācija, ne vienmēr ir iespējams ticami novērtēt to biežumu vai noteikt cēloņsakarību ar tisagenlekleicela iedarbību.

Biežums nav zināms: anafilaktiska reakcija/ar infūziju saistīta reakcija, neirotoksicitāte.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav piemērojams.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX71.

#### Darbības mehānisms

Tisagenlekleicels ir autologu imūno šūnu vēža terapija, kas ietver paša pacienta T šūnu pārprogrammēšanu ar transgēnu, kas kodē himērisko antigēnu receptoru (CAR), lai identificētu un iznīcinātu CD19 ekspresējošās šūnas. CAR sastāvā ir peļu vienas ķēdes antivielas fragments, kas atpazīst CD19 un ir sapludināts ar 4-1BB (CD137) un CD3 zeta intracelulāriem signāldomēniem. CD3 zeta sastāvdaļa ir būtiska, lai uzsāktu T šūnu aktivāciju un pretvēža aktivitāti, bet 4-1BB uzlabo tisagenlekleicela izplatīšanos un noturību. Pēc saistīšanās ar CD19 ekspresējošām šūnām CAR nosūta signālu, lai veicinātu tisagenlekleicela T šūnu dalīšanos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Akūta limfoblastiska leikoze (ALL)*

Kymriah terapijas drošums un efektivitāte pediatrikiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem līdz 25 gadiem ieskaitot ar recidivējošu vai refraktāru (r/r) B šūnu ALL tika novērtēta kopumā 203 pacientiem vienā galvenā (B2202; N=79) un divos atbalstošos (B2205J; N=64 un B2101J; N=60) atklātos vienas grupas I/II fāzes pētījumos. Visiem pacientiem pirms pētījuma uzsākšanas vai tā laikā tika savākti un kriokonservēti leikoferēzes produkti.

Galvenais pētījums B2202 (ELIANA) ir daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījums pediatriem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar r/r B šūnu ALL. No 97 iekļautajiem pacientiem, 79 saņēma Kymriah infūziju; 8 pacientiem (8%) Kymriah nevarēja saražot. Pētījuma pārtraukšanas iemesli pirms Kymriah infūzijas ietvēra nāvi (n=7; 7%) vai nevēlamas blakusparādības (n=3; 3%), gaidot Kymriah saražošanu klīniskajā pētījumā. Pētījuma novērošanas ilguma mediāna, kas definēta kā laiks no Kymriah infūzijas līdz dalības pētījumā pabeigšanai vai novērošanas pārtraukšanai pirms datu apkopošanas datuma, bija 16,0 mēneši (diapazons: 0,4-34,4). Laika mediāna no Kymriah infūzijas līdz datu apkopošanas datumam bija 24,2 mēneši (diapazons: 4,5-35,1). Pētījums joprojām turpinās.

Galvenā sākotnējā stāvokļa informācija par pētījumā iekļautajiem un infūziju saņēmušajiem pacientiem parādīta 3. tabulā. Vairums pacientu (69/79; 87%) saņēma pārejas terapiju, kamēr gaidīja Kymriah. Kopā 76 no 79 pacientiem (96%), kuri saņēma Kymriah infūziju, pēc iekļaušanas un pirms vienas Kymriah devas infūzijas saņēma arī limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju).

**3. tabula. Pētījums B2202: sākotnējā stāvokļa informācija par pētījumā iekļauto un infūziju saņēmušo pacientu populāciju**

	<b>Iekļauti N=97 n (%)</b>	<b>Infūziju saņēmuši N=79 n (%)</b>
<b>Vecums (gadi)</b>		
Vidējais (standarta novirze)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediāna (minimālais – maksimālais)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
<b>Vecuma kategorija (gadi) - n (%)</b>		
<10 gadi	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 gadi un <18 gadi	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 gadi	17 (17,5)	14 (17,7)
<b>Dzimums - n (%)</b>		
Vīrieši	54 (55,7)	45 (57,0)
Sievietes	43 (44,3)	34 (43)
<b>Slimības statuss - n (%)</b>		
Primāri refraktāra <sup>1</sup>	8 (8,2)	6 (7,6)
Recidivējoša slimība <sup>2</sup>	89 (91,8)	73 (92,4)
<b>Iepriekšēja cilmes šūnu transplantācija - n (%)</b>		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
<sup>1</sup> Primāri refraktāra: nekad nav bijusi morfoloģiski pilnīga remisija (CR – <i>complete remission</i> ) pirms pētījuma;		
<sup>2</sup> Recidivējoša slimība: bijis vismaz viens recidīvs pirms pētījuma.		

Efektivitāte tika pierādīta ar primāro mērķa kritēriju – kopējo remisijas rādītāju (ORR), kas ietver labāko vispārējo reakciju kā pilnīgu remisiju (*complete remission* - CR) vai pilnīgu remisiju ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos (*complete remission with incomplete blood count recovery* – Cri) 3 mēnešu laikā pēc infūzijas, kas noteikts pēc Neatkarīgas pārskata komitejas (*Independent Review Committee* - IRC) novērtējuma, kā arī sekundāriem mērķa kritērijiem, tajā skaitā remisijas ilgumu (DOR) un pacientu īpatsvaru, kas sasniedza CR vai Cri ar minimālu atlieku slimību (*minimal residual disease* - MRD) <0,01% pēc plūsmas citometrijas datiem (MRD-negatīvi). Šajā pētījumā iegūtos efektivitātes rezultātus skatīt 4. tabulā. ORR bija nemainīgs visās apakšgrupās. Astoņiem pacientiem (10,1%), kuri sasniedza CR/Cri pēc Kymriah infūzijas, remisijas laikā tika veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija, un 6 no šiem pacientiem (7,6%) transplantāciju veica pirmo 6 mēnešu laikā pēc infūzijas, kamēr bija vērojama remisija. Kymriah ievadīja kvalificētā Kymriah ārstniecības centrā stacionāri un ambulatori.

**4. tabula. Pētījums B2202: efektivitātes rezultāti pediatriem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar recidivējošu/refraktāru B šūnu akūtu limfoblastisku leikoziju (ALL)**

Primārais mērķa kritērijs	Iekļautie pacienti N=97	Infūziju saņēmušie pacienti N=79
<b>Kopējais remisijas rādītājs (overall remission rate - ORR)<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95% TI	<b>65 (67,0)</b> (56,7; 76,2) p<0,0001	<b>65 (82,3)</b> (72,1; 90,0) p<0,0001
CR <sup>3</sup> , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi <sup>4</sup> , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
<b>Galvenais sekundārais mērķa kritērijs</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
CR vai CRi ar negatīvu MRD kaulu smadzenēs <sup>5,6</sup> , n (%) 95% TI	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
<b>Remisijas ilgums (duration of remission - DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=65</b>	<b>N=65</b>
% varbūtība bez notikumiem pēc 12 mēnešiem	66,3	66,3
% varbūtība bez notikumiem pēc 18 mēnešiem	66,3	66,3
Mediāna (mēneši) (95% TI)	Nav sasniegta (20,0; NE <sup>9</sup> )	Nav sasniegta (20,0; NE)
<b>Citi sekundārie mērķa kritēriji</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
<b>Kopējā dzīvildze (OS)<sup>8</sup></b>		
% dzīvildzes varbūtība pēc 12 mēnešiem	69,8	76,4
% dzīvildzes varbūtība pēc 24 mēnešiem	56,9	66,3
Mediāna (mēneši) (95% TI)	Nav sasniegta (19,4; NE)	Nav sasniegta (28,2; NE)
<sup>1</sup>	Nepieciešams, lai remisijas stāvoklis būtu vismaz 28 dienas bez klīniskiem pierādījumiem par recidīvu.	
<sup>2</sup>	Nomināla vienpusējā tiešā p-vērtība, pamatojoties uz H0: ORR ≤20%, salīdzinot ar Ha: ORR >20%.	
<sup>3</sup>	CR (pilna remisija) tika definēta kā <5% blastu kaulu smadzenēs, asinīs cirkulējošajiem blastiem jābūt <1%, nav pierādījumu par ekstramedullāru slimību un pilnīga perifēro asins šūnu skaita atjaunošanās (trombocīti >100 000/μl un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits [ANC] >1 000/μl) bez asins pārliešanas.	
<sup>4</sup>	CRi (pilna remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos) tika definēta kā <5% blastu kaulu smadzenēs, asinīs cirkulējošajiem blastiem jābūt <1%, nav pierādījumu par ekstramedullāru slimību un bez pilnīgas perifērās asins šūnu skaita atjaunošanās ar vai bez asins pārliešanas.	
<sup>5</sup>	Negatīva MRD (minimālā atlieku slimība) tika definēta kā MRD plūsmas citometrijā <0,01%.	
<sup>6</sup>	Nomināla vienpusējā tiešā p-vērtība, pamatojoties uz H0: Negatīvas MRD remisijas biežums ≤15%, salīdzinot ar Ha: >15%.	
<sup>7</sup>	DOR tika definēts kā laiks no CR vai CRi sākuma līdz recidīvam vai nāvei pamatslimības dēļ, atkarībā no tā, kas notiek agrāk (N=65).	
<sup>8</sup>	OS tika definēta kā laiks no Kymriah infūzijas datuma līdz jebkura cēloņa izraisītas nāves datumam infūziju saņēmušajiem pacientiem un no iekļaušanas datuma līdz jebkura cēloņa izraisītas nāves datumam iekļautajiem pacientiem.	
<sup>9</sup>	Nav novērtējams	

Ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte (*Health-related quality of life - HRQoL*) tika novērtēta ar PedsQL un EQ5D anketām, ko aizpildīja pacienti no 8 gadu vecuma (n=61). Pacientiem, kas aizpildīja anketas (n=51), PedsQL kopējā punktu skaita vidējās izmaiņas (SD), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 3. mēnesī bija 13,1 (13,45), 6. mēnesī bija 15,4 (16,81) un 12. mēnesī bija 25,0 (19,09), un EQ5D VAS punktu vidējās izmaiņas 3. mēnesī bija 16,0 (16,45), 6. mēnesī bija 15,3 (18,33) un 12. mēnesī bija 21,7 (17,14), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kas liecina par kopumā klīniski nozīmīgu HRQoL uzlabošanos pēc Kymriah infūzijas.

Atbalstošais pētījums B2205J (ENSIGN) bija daudzcentru vienas grupas II fāzes pētījums bērniem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar r/r B šūnu ALL. Pētījumam bija līdzīgs pētījuma dizains un tajā bija iekļautas salīdzināmas pacientu grupas līdzīgi kā galvenajā pētījumā B2202. Galvenā atšķirība starp abiem pētījumiem bija primārā mērķa kritērija ORR definīcija, kas tika noteikta 6 mēnešu laikā pēc Kymriah infūzijas B2205J pētījumā, salīdzinot ar 3 mēnešiem galvenajā pētījumā. No 75 iesaistītajiem pacientiem 64 saņēma Kymriah infūziju; 5 pacientiem (6,7%) Kymriah nevarēja saražot, un 6 pacienti (8,0%) mira, gaidot Kymriah saražošanu klīniskajā pētījumā. Pētījuma novērošanas ilguma mediāna, kas definēta kā laiks no Kymriah infūzijas līdz dalības pētījumā pabeigšanai vai novērošanas pārtraukšanai pirms datu apkopošanas datuma, galīgajā analizē bija 12,2 mēneši (diapazons: 0,4-49,3). Laika mediāna no Kymriah infūzijas līdz datu apkopošanas datumam bija 31,7 mēneši (diapazons: 17,6-56,0).

Pacientu, kuri saņēma infūziju, vecuma mediāna bija 12,5 gadi (diapazons: no 3 līdz 25), 34 (53,1%) bija sieviešu dzimuma un 30 (46,9%) bija vīriešu dzimuma, 10,9% bija primāra refraktāra slimība, 89,1% bija recidivējoša slimība un 43,8% pacientu bija vismaz viena iepriekš veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija. Sākotnējie slimības raksturlielumi iesaistītajiem pacientiem bija līdzīgi: vecums (vecuma mediāna 13,0 gadi, diapazons: no 3 līdz 25 gadiem), dzimums (46,7% sieviešu un 53,3% vīriešu), primāra refraktaritāte (10,7%) un transplantācija anamnēzē (42,7%). Lielākā daļa infūziju saņēmušo pacientu (57/64; 89,1%) saņēma pagaidu ķīmijterapiju, gaidot Kymriah. Pēc iekļaušanas pētījumā un pirms vienreizējas Kymriah devas infūzijas 60 no 64 pacientiem (93,8%), kuri saņēma Kymriah infūziju, saņēma arī limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju.

Efektivitāti noteica, izmantojot ORR primāro mērķa kritēriju, kas ietvēra labāko kopējo atbildes reakciju kā CR vai CRi, kas saglabājās vismaz 28 dienas 6 mēnešu laikā pēc infūzijas, atbilstoši IRC novērtējumam, kā arī sekundāros mērķa kritērijus, ieskaitot DOR, pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza CR vai CRi ar negatīvu MRD slimības statusu, un OS. Infūziju saņēmušiem pacientiem ORR tika pierādīts 45 pacientiem (70,3%; 59,4% CR un 10,9% CRi). Par CR/CRi un negatīvu MRD kaulu smadzenēs ziņots 43 pacientiem (67,2%). DOR mediāna netika sasniegta, un varbūtība bez notikumiem 12 mēnešu laikā bija 70,5%. Izdzīvošanas varbūtība 24. mēnesī bija 54,7%, un OS mediāna tika lēsta kā 29,9 mēneši (95% TI: 15,1; 42,4). OS rezultāti tika apstiprināti atjauninātā OS analizē (t.i., OS mediāna 29,9 mēneši [95% TI: 15,2, NE] ar 57,6% izdzīvošanas varbūtību 24 mēnešos; ar OS novērošanas ilguma mediānu 25,9 mēneši), kas ietvēra pacientus, kurus pārcēla uz atsevišķu ilgtermiņa novērošanas pētījumu. Septiņiem pacientiem (10,9%), kuri pēc Kymriah infūzijas sasniedza CR/CRi, pētījumā remisijas laikā tika veikta hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija, un 5 no šiem pacientiem (7,8%) transplantāciju veica pirmo 6 mēnešu laikā pēc infūzijas. Efektivitātes rezultāti, kas ziņoti par pētījumā iekļautajiem pacientiem (n=75), uzrāda ORR 60,0% (50,7% CR un 9,3% CRi; 57,3% ar negatīvu MRD kaulu smadzenēs). Ziņotā kopējā dzīvildze reģistrētajā populācijā atbilst infūziju saņēmušajai populācijai.

#### *Īpašas pacientu grupas*

Efektivitātes vai drošuma atšķirības dažādās vecumu apakšgrupās nenovēroja.

#### *Pacienti ar aktīvu CNS leikozi*

No četriem pacientiem ar aktīvu CNS leikozi (t.i., CNS-3), kurus iekļāva pētījumā B2101J, trijiem radās citokīnu atbrīvošanās sindroms (2.-4. smaguma pakāpe) un pārejoši neiroloģiski traucējumi (1.-3. smaguma pakāpe), kas izzuda 1-3 mēnešu laikā pēc infūzijas. Viens pacients mira slimības progresēšanas dēļ, un pārējie trīs pacienti sasniedza CR vai CRi un bija dzīvi 1,5-2 gadus pēc infūzijas.

#### *Difūza lielo B šūnu limfoma (DLBŠL)*

Kymriah terapijas drošums un efektivitāte pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru (r/r) difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL), kuri saņēmuši  $\geq 2$  izvēles ķīmijterapijas, tai skaitā rituksimabu un antraciklīnu, vai ir bijis recidīvs pēc autologas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT - *haematopoietic stem cell transplantation*) tika novērtēti atklātā, galvenajā, vienas grupas pētījumā. Pacienti ar T šūnām bagātu/histiocītiem bagātu lielo B šūnu limfomu (*T-cell rich/histiocyte-rich large B-cell lymphoma* THRBCL), primāru ādas lielo B šūnu limfomu, primāru mediastinālu B šūnu limfomu (*primary mediastinal B-cell lymphoma* PMBCL), EBV pozitīvu DLBŠL gados vecākiem cilvēkiem, Rihtera transformāciju un Bērkitu limfomu netika iekļauti pētījumā C2201.

Galvenais pētījums C2201 (JULIET) ir daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījums pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBŠL. No 167 iesaistītajiem pacientiem 115 pacienti saņēma Kymriah infūziju. Aptuveni 31% pacientu pārtrauca pētījumu pirms Kymriah saņemšanas. 13 pacientiem (8%) Kymriah nevarēja saražot. Citi pētījuma pārtraukšanas iemesli pirms Kymriah infūzijas ietvēra nāvi (n=16; 10%), ārsta lēmumu/primārās slimības progresēšanu (n=16; 10%), pacienta lēmumu (n=2; 1%), novirzes no protokola (n=1; 1%) vai nevēlamas blakusparādības (n=4; 2%), gaidot Kymriah saražošanu klīniskajā pētījumā. Pētījuma novērošanas ilguma mediāna, kas definēta kā laiks no Kymriah infūzijas līdz dalības pētījumā pabeigšanai vai novērošanas pārtraukšanai pirms datu apkopošanas datuma, bija 7,7 mēneši (diapazons: 0,4-50,0). Laika mediāna no Kymriah infūzijas līdz datu apkopošanas datumam bija 40,3 mēneši (diapazons:24,0-52,6). Pētījums joprojām turpinās.

Galvenā sākotnējā stāvokļa informācija par pētījumā iekļautajiem un infūziju saņēmušajiem pacientiem parādīta 5. tabulā. Visiem pacientiem pirms pētījuma uzsākšanas vai tā laikā tika savākti un kriokonservēti leukoferēzes produkti. Lielākā daļa pacientu (103/115; 90%) saņēma pārejas terapiju slimības stabilizācijai. Pārejas terapijas veidu un ilgumu izvēlējās ārsts. 107/115 pacienti (93%) saņēma limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju pirms Kymriah infūzijas. Kymriah tika ievadīta kā vienas devas (0.6-6.0 x 10<sup>8</sup> CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas) intravenoza infūzija kvalificētā Kymriah ārstniecības centrā stacionāri un ambulatori.

**5. tabula. Pētījums C2201: sākotnējā stāvokļa informācija par pētījumā iekļauto un infūziju saņēmušo pacientu populāciju**

	<b>Iekļauti N=167 n (%)</b>	<b>Infūziju saņēmuši N=115 n (%)</b>
<b>Vecums (gadi)</b>		
Vidējais (standarta novirze)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediāna (minimālais – maksimālais)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
<b>Vecuma kategorija (gadi) - n (%)</b>		
<65 gadi	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 gadi	47 (28,1)	26 (22,6)
<b>Dzimums - n (%)</b>		
Vīrieši	105 (62,9)	71 (61,7)
Sievietes	62 (37,1)	44 (38,3)
<b>Iepriekšēja asinsrades cilmes šūnu transplantācija (CŠT) - n (%)</b>		
Nē	93 (55,7)	59 (51,3)
Jā	74 (44,3)	56 (48,7)
<b>III/IV stadijas slimība uzsākot pētījumu - n (%)</b>		
Nē	36 (21,6)	27 (23,5)
Jā	131 (78,4)	88 (76,5)
<b>Iepriekšējo pretvēža izvēles terapiju skaits – n (%)</b>		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
<b>Slimības statuss – n (%)</b>		
Refraktāra līdz pēdējās izvēles terapijai	98 (58,7)	63 (54,8)
Recidīvs līdz pēdējās izvēles terapijai	69 (41,3)	52 (45,2)

Kymriah efektivitāte tika izvērtēta ar primāro mērķa kritēriju – labāko kopējo atbildes reakcijas rādītāju (ORR), kas ietver pilnīgu atbildes reakciju (CR) un daļēju atbildes reakciju (PR), kas noteikta pēc Neatkarīgas pārskata komitejas (IRC) novērtējuma, kā arī ar sekundāriem mērķa kritērijiem, tai skaitā atbildes reakcijas ilgumu (6. tabula).

**6. tabula. Pētījums C2201: efektivitātes rezultāti pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL) pēc divu vai vairāk izvēles sistēmiskas terapijas saņemšanas**

	<b>Iekļautie pacienti N=167</b>	<b>Infūziju saņēmušie pacienti N=115</b>
<b>Primārais mērķa kritērijs<sup>1</sup></b>	<b>N=147</b>	<b>N=99</b>
<b>Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (CR+PR)<sup>2</sup>, n (%)</b> 95% TI	<b>54 (36,7)</b> (28,9; 45,1)	<b>54 (54,5)</b> (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Atbildes reakcija 3. mēnesī	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Atbildes reakcija 6. mēnesī	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR)<sup>3</sup></b>	<b>N=54</b>	<b>N=54</b>
Mediāna (mēneši) (95% TI)	Nav sasniegts (10,0; NE <sup>5</sup> )	Nav sasniegts (10,0; NE <sup>5</sup> )
% varbūtība bez notikuma pēc 12 mēnešiem	63,4	63,4
% varbūtība bez notikuma pēc 18 mēnešiem	63,4	63,4
% varbūtība bez notikuma pēc 24 mēnešiem	60,8	60,8
% varbūtība bez notikuma pēc 30 mēnešiem	60,8	60,8
<b>Citi sekundārie mērķa kritēriji</b>	<b>N=167</b>	<b>N=115</b>
<b>Kopējā dzīvildze (OS)<sup>4</sup></b>		
% dzīvildzes varbūtība pēc 12 mēnešiem	41,0	48,2
% dzīvildzes varbūtība pēc 24 mēnešiem	33,3	40,4
% dzīvildzes varbūtība pēc 36 mēnešiem	29,0	36,2
Mediāna (mēneši) (95% TI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
<sup>1</sup> Primārais mērķa kritērijs bija analizēts visiem pacientiem, kuriem Kymriah bija ražots Novartis novietnē ASV. <sup>2</sup> ORR ir pacientu īpatsvars ar labāko kopējo atbildes reakciju (BOR – <i>best overall response</i> ) CR (pilnīga atbildes reakcija) vai PR (daļēja atbildes reakcija), pamatojoties uz Lugano atbildes reakcijas kritērijiem ( <i>Cheson, 2014</i> ); pacientiem, kas nesaņēma infūziju piemēroja BOR=nezināma (t.i., bez atbildes reakcijas). <sup>3</sup> DOR tika definēts kā laiks no CR vai PR sasniegšanas līdz recidīvam vai nāvei DLBŠL dēļ, atkarībā no tā, kas notiek agrāk. <sup>4</sup> OS tika definēta kā laiks no Kymriah infūzijas datuma līdz jebkura cēloņa izraisītas nāves datumam (N=115) un laiks no iekļaušanas datuma līdz jebkura cēloņa izraisītas nāves iekļautajiem pacientiem (N=167). <sup>5</sup> Nav novērtējams.		

No 41 pacienta, kurš sasniedza CR, 16 pacientiem sākotnējā kopējā atbildes reakcija uz slimību bija PR, kas laika gaitā uzlabojās līdz CR; lielākajai daļai pacientu (13/16) PR un CR pārveidošanās notika 6 mēnešu laikā pēc tisagenlekleicela infūzijas. ORR bija konsekventa visās apakšgrupās.

### Folikulārā limfoma (FL)

Kymriah terapijas drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru (r/r) folikulāru limfomu (FL) tika novērtēta atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā (E2202, N=97).

Pivotālajā pētījumā E2202 (ELARA) tika iekļauti pacienti, kuri bija rezistenti vai kuriem bija recidīvs 6 mēnešu laikā pēc otrās vai vēlākas sistēmiskās terapijas līnijas pabeigšanas (ieskaitot anti-CD20 antivielu un alkilējošu līdzekli), kuriem bija recidīvs anti-CD20 antivielu uzturošās terapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas pēc vismaz divām terapijas līnijām, vai recidīvs pēc autologu hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas (HSCT).

No 98 pacientiem, kuri tika iekļauti un kuriem tika veikta leikoferēze, 97 pacienti saņēma infūziju ar Kymriah. Viens pacients pirms infūzijas sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, kas tika attiecināta uz viņa pirmspēdējo ārstēšanas kursu, un sekojoši viņš pārtauca pētījumu saistībā ar ārsta pieņemto lēmumu pirms infūzijas. Visiem pacientiem pirms pētījuma uzsākšanas vai tā laikā tika savākti un kriokonservēti leikoferēzes produkti. Kymriah tika piegādāts visiem iekļautajiem pacientiem. Pētījuma novērošanas ilguma mediāna, kas definēta kā laiks no Kymriah infūzijas līdz pētījuma pabeigšanai vai novērošanas pārtraukšanai pirms datu apkopošanas datuma, bija 18,6 mēneši (diapazons: 1,8–29,9). Laika mediāna no Kymriah infūzijas līdz datu apkopošanas datumam bija 20,8 mēneši (diapazons: 14,4–29,9). Pētījums joprojām turpinās.

No 97 pacientiem, kuriem tika ievadīta Kymriah infūzija, 94 pacientiem sākotnēji bija izmērāma slimība saskaņā ar Neatkarīgās pārskatīšanas komiteju (IRC - *Independent Review Committee*), un tie ir iekļauti efektivitātes analīzes kopā (EAS - *efficacy analysis set*).

Galvenā sākotnējā informācija par iekļauto kopu un EAS ir sniegta 7. tabulā. Aptuveni puse pacientu (44/94; 47%) saņēma pārejas terapiju slimības stabilizēšanai starp leikoferēzi un Kymriah ievadīšanu, un visi pacienti saņēma limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju. Visiem pacientiem, kas saņēma infūziju, Kymriah tika ievadīts vienas devas intravenozas infūzijas veidā kvalificētā ārstniecības centrā stacionārā vai ambulatori (18%).

**7. tabula. Pētījums E2202: sākotnējā stāvokļa informācija par pētījumā iekļauto un EAS pacientu populāciju**

	<b>Iekļautie pacienti N=98 n (%)</b>	<b>EAS* N=94 n (%)</b>
<b>Vecums (gadi)</b>		
Vidējais (standarta novirze)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediāna (minimums – maksimums)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
<b>Vecuma kategorija (gadi) – n (%)</b>		
<65 gadi	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 gadi	24 (24,5)	24 (25,5)
<b>Dzimums – n (%)</b>		
Vīrieši	65 (66,3)	64 (68,1)
Sieviete	33 (33,7)	30 (31,9)
<b>III/IV stadijas slimība, uzsākot pētījumu – n (%)</b>	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Augsts FLIPI rādītājs<sup>1</sup> – n (%)</b>	59 (60,2)	57 (60,6)
<b>Liela apjoma bojājumu slimība sākotnējā stāvoklī<sup>2</sup> – n (%)</b>	62 (63,3)	61 (64,9)
<b>Iepriekšējo pretvēža izvēles terapiju skaits – n (%)</b>		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Mediāna (minimums – maksimums)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
<b>Slimības statuss – n (%)</b>		
Refraktāra līdz pēdējās izvēles terapijai	76 (77,6)	74 (78,7)
Recidīvs līdz pēdējās izvēles terapijai	17 (17,3)	17 (18,1)
<b>Dubulti refraktāra<sup>3</sup> – n (%)</b>	67 (68,4)	65 (69,1)
<b>Slimības progresēšana 24 mēnešu laikā (POD24)<sup>4</sup> – n (%)</b>	61 (62,2)	61 (64,9)
<b>Iepriekšēja asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HSCT) – n (%)</b>	36 (36,7)	35 (37,2)
<b>Iepriekšējais PI3K inhibitors – n (%)</b>	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Infūziju saņēmušie pacienti, kuriem bija izmērāma slimība sākotnējā stāvoklī saskaņā ar Neatkarīgās pārskatīšanas komiteju (IRC) un kuri ir iekļauti efektivitātes analīzes kopā.</p> <p><sup>1</sup> FLIPI ietver 5 iezīmētus prognostiskos faktorus; FLIPI = summa (kur prognostiskais faktors = "Jā"); Zems: izpildīts 0-1 kritērijs; Vidējs: izpildīti 2 kritēriji; Augsts: izpildīti 3 kritēriji vai vairāk.</p> <p><sup>2</sup> Liela apjoma bojājumu slimība, kas saskaņā ar IRC definēta kā attēlveidošana, kas parāda jebkuru mezglu vai papildu mezgla audzēja masu, kuras diametrs ir &gt; 7 cm, vai vismaz 3 mezglu vietas, katra ar diametru &gt; 3 cm.</p> <p><sup>3</sup> Kā dubulti refraktāri tiek definēti tie pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas vai kuriem bija recidīvs 6 mēnešu laikā pēc anti-CD20 un alkilējošu līdzekļu terapijas jebkurā shēmā.</p> <p><sup>4</sup> POD24 - <i>Progression of disease within 24 months</i>: primāri refraktāri pacienti vai pacienti ar slimības progresēšanu 24 mēnešu laikā pēc pirmā anti-CD20 mAb saturošas terapijas kursa uzsākšanas.</p>		



Efektivitāte tika pierādīta, nosakot primāro mērķa kritēriju – pilnīgas atbildes reakcijas rādītāju (CRR - *complete response rate*), kas reģistrēts no infūzijas līdz progresējošai slimībai vai jaunas terapijas sākumam. CRR noteica IRC, pamatojoties uz Lugano klasifikācijas kritērijiem (Cheson 2014). Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra kopējo atbildes reakcijas rādītāju (ORR - *overall response rate*), atbildes reakcijas ilgumu (DOR - *duration of response*), dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS - *progression-free survival*), kopējo dzīvildzi (OS). Laika mediāna no uzņemšanas līdz infūzijai bija 46 dienas (diapazons: no 23 līdz 127). Pirmo slimības novērtējumu bija paredzēts veikt 3. mēnesī pēc infūzijas.

**8. tabula. Pētījums E2202: Efektivitātes rezultāti pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu (FL pēc divu vai vairāku terapijas līniju saņemšanas**

	<b>Iekļautie pacienti N=98</b>	<b>EAS pacienti* N=94</b>
<b>Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (CRR)<sup>1</sup>, saskaņā ar IRC</b> n (%) 95% TI	67 (68,4) (58,9, 78,1)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
<b>Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)<sup>2</sup>, saskaņā ar IRC</b> n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR)<sup>3</sup>, saskaņā ar IRC</b>	<b>N=84</b>	<b>N=81</b>
Mediāna (mēneši) (95% TI)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% varbūtība bez notikuma pēc 9 mēnešiem (95% TI)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
TI = ticamības intervāls, NE - <i>Not estimable</i> = nav novērtējams * Infūziju saņēmušie pacienti, kuriem bija izmērāma slimība sākotnējā stāvoklī saskaņā ar Neatkarīgās pārskatīšanas komiteju (IRC) un kuri ir iekļauti efektivitātes analīzes kopā. <sup>1</sup> Primārais mērķa kritērijs bija CRR saskaņā ar IRC, pamatojoties uz Lugano atbildes reakcijas kritērijiem (Cheson 2014), un tas tika definēts kā pacientu īpatsvars ar labāko kopējo atbildes reakciju (BOR) no pilnīgas atbildes reakcijas (CR). Pacienti, kas nesaņēma infūziju, tika uzskatīti kā bez atbildes reakcijas. <sup>2</sup> ORR tika definēts kā pacientu īpatsvars ar labāko kopējo atbildes reakciju (BOR – <i>best overall response</i> ) CR (pilnīga atbildes reakcija) vai PR (daļēja atbildes reakcija). Pacienti, kas nesaņēma infūziju, tika uzskatīti kā bez atbildes reakcijas. <sup>3</sup> DOR tika definēts kā laiks no CR vai PR sasniegšanas līdz recidīvam vai nāvei FL dēļ, atkarībā no tā, kas notiek agrāk.		

Visi pacienti, kuriem bija vērojama atbildes reakcija, sasniedza savu pirmo atbildes reakciju (CR - pilnīga atbildes reakcija vai PR - daļēja atbildes reakcija) pirmajā slimības novērtējumā, kas tika veikts 3 mēnešus pēc infūzijas. No 65 pacientiem, kuri galu galā sasniedza CR, 15 pacientiem (16%) sākotnēji bija PR. Lielākā daļa pacientu pārgāja no PR uz CR 6 mēnešu laikā pēc infūzijas. Nevienam pacientam, kurš saņēma Kymriah infūziju, atbildes reakcijas laikā netika veikta transplantācija (CR vai PR).

Varbūtība, ka pacients saglabās atbildes reakciju (DOR - atbildes reakcijas ilgums)  $\geq 9$  mēnešus, bija 76% (95% TI: 64,9, 84,3), savukārt varbūtība, ka pacientam, kurš sasniedza CR, atbildes reakcija saglabāsies  $\geq 9$  mēnešus, bija 87% (95). % TI: 75,6, 93,3).

Apakšgrupu analīzes parādīja kopumā konsekventu CRR visās apakšgrupās, tostarp šādās augsta riska prognostiskajās apakšgrupās: augsts FLIPI rādītājs (CRR 63%), iepriekšēja HSCT (CRR 66%), POD24 (CRR 59%) un dubulta refraktaritāte (CRR 66%).

## Īpašas pacientu grupas

Dati, lai noteiktu efektivitātes vai drošuma atšķirības dažādās vecuma apakšgrupās, nav pietiekoši, tomēr klīniskais ieguvums un drošuma pieredze gados vecākiem pacientiem ar DLBŠL un FL vecumā virs 65 gadiem (23% un 24,7% no pētījuma populācijas attiecīgi DLBŠL un FL) bija salīdzināmi ar vispārējo populāciju.

## Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Kymriah vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās šādiem stāvokļiem: a) B šūnu limfoblastiskas leikozes un b) nobriedušu B šūnu audzēju ārstēšana (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc Kymriah infūzijas pediātriskiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar r/r B šūnu ALL, r/r DLBŠL un r/r FL tisagenlekleicels parasti uzrādīja strauju sākotnējo izplatīšanos, kam sekoja lēnāka bieksponeciāla samazināšanās. Liela atšķirība starp subjektiem bija saistīta ar *in vivo* ekspozīcijas metriku ( $AUC_{0-28d}$  un  $C_{max}$ ) visās indikācijās.

## Šūnu kinētika pediātriskiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar B šūnu ALL

Tisagenlekleicela šūnu kinētisko rādītāju kopsavilkums pediātriskiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar B šūnu ALL ir sniegts zemāk 9. tabulā. Maksimālā izplatīšanās ( $C_{max}$ ) CR/CRi pacientiem (n=103) bija apmēram 1,6 reizes lielāka nekā pacientiem bez atbildes reakcijas (NR) (n=10), nosakot ar qPCR. Novēlota un mazāka izplatīšanās bija novērota NR pacientiem, salīdzinot ar CR/CRi pacientiem.

## **9. tabula. Tisagenlekleicela šūnu kinētiskie rādītāji pediātriskiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem r/r B šūnu ALL (pētījums B2202 un B2205J)**

Rādītājs	Statistikas rādītāju kopsavilkums	Pacienti ar atbildes reakciju (CR/CRi) N=105	Pacienti bez atbildes reakcijas (NR) N=12
$C_{max}$ (kopijas/ $\mu$ g)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	35 300 (154,0); 103	21 900 (80,7); 10
$T_{max}^{\ddagger}$ (dienā)	Mediāna [min; max], n	9,83 [5,70;27,8]; 103	20,1 [12,6;62,7]; 10
$AUC_{0-28d}$ (kopijas/ $\mu$ g*dienā)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (dienas)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
$T_{last}$	Mediāna [min;max], n	166 [20,9; 916]; 103	28,8 [26,7; 742]; 9

## Šūnu kinētika pieaugušajiem pacientiem ar DLBŠL

Tisagenlekleicela šūnu kinētisko rādītāju kopsavilkums pacientiem ar DLBŠL ir sniegts zemāk 10. tabulā.

**10. tabula. Tisagenlekleicela šūnu kinētiskie rādītāji pacientiem ar r/r DLBŠL**

Rādītājs	Statistikas rādītāju kopsavilkums	Pacienti ar atbildes reakciju (CR un PR) N=43	Pacienti bez atbildes reakcijas (SD/PD/nav zināms) N=72
C <sub>max</sub> (kopijas/ $\mu$ g)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	5840 (254,3); 43	5460 (326,89);65
T <sub>max</sub> (dienas)	Mediāna [min; max], n	9,00 [5,78;19,8]; 35	8,84 [3,04;27,7];65
AUC <sub>0-28d</sub> (kopijas/ $\mu$ g*dienā)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	61 200 (177,7); 40	67 000 (275,2); 56
T <sub>1/2</sub> (dienā)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	129 (199,2); 33	14,7 (147,1); 44
T <sub>last</sub>	Mediāna [min;max], n	551 [17,1; 1030]; 43	61,4 [19,8; 685]; 56

## Šūnu kinētika FL pacientiem

Tisagenlekleicela šūnu kinētisko rādītāju kopsavilkums FL pacientiem pēc BOR ir sniegts 11. tabulā.

Ģeometriskā vidējā AUC<sub>0-28d</sub> vērtība tām pētāmajām personām, kurām bija atbildes reakcija, bija 2,9 reizes augstāka, salīdzinot ar tām, kurām nebija atbildes reakcijas, savukārt ģeometriskā vidējā C<sub>max</sub> vērtība bija 2,1 reizi augstāka tām personām, kurām bija atbildes reakcija, salīdzinot ar tām, kuras nereaģēja.

**11. tabula. Tisagenlekleicela šūnu kinētiskie rādītāji pacientiem ar r/r FL**

Rādītājs	Statistikas rādītāju kopsavilkums	Pacienti ar atbildes reakciju (CR un PR) N=81	Pacienti bez atbildes reakcijas (SD/PD) N=12
C <sub>max</sub> (kopijas/ $\mu$ g)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T <sub>max</sub> (dienas)	Mediāna [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC <sub>0-28d</sub> (kopijas/ $\mu$ g*dienā)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
T <sub>1/2</sub> (dienā)	Ģeometriskais vidējais (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T <sub>last</sub> (dienā)	Mediāna [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

## Izklīde

Pediatrikiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar B šūnu ALL ir pierādīta tisagenlekleicela klātbūtne asinīs un kaulu smadzenēs ilgāk par 2 gadiem. Tisagenlekleicela sadalījums starp asinīm un kaulu smadzenēm 28. dienā bija 47,2% kaulu smadzenēs no asinīs esošā, bet 3. mēnesī un 6. mēnesī tas ir attiecīgi 68,3% un 69% (pētījumi B2202 un B2205J). Pediatrikiem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar B šūnu ALL tisagenlekleicels tiek transportēts un saglabājas cerebrospinalajā šķidrumā līdz 1 gadam (pētījums B2101J).

Pieaugušajiem DLBŠL pacientiem (pētījums C2201) tisagenlekleicels ir noteikts perifērajās asinīs līdz 3 gadiem un kaulu smadzenēs līdz 9 mēnešiem pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju. Sadalījums starp asinīm un kaulu smadzenēm 28. dienā bija gandrīz 70% kaulu smadzenēs no asinīs esošā un 3. mēnesī 50% gan pacientiem ar atbildes reakciju, gan bez atbildes reakcijas.

Pieaugušajiem FL pacientiem (pētījums E2202) tisagenlekleicels tika konstatēts perifērajās asinīs līdz 18 mēnešiem un kaulu smadzenēs līdz 3 mēnešiem pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju. Sadalījums starp asinīm un kaulu smadzenēm bija gandrīz 54% kaulu smadzenēs no asinīs esošā 3. mēnesī gan pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija, gan pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas.

### Eliminācija

Kymriah eliminācijas profils iekļauj bieksponenciālu samazināšanos perifērajās asinīs un kaulu smadzenēs.

### Linearitāte/nelinearitāte

Skaidras saistības starp devu un  $AUC_{0-28d}$  vai  $C_{max}$  nav.

### Īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki pacienti

Šūnu kinētisko rādītāju izkliedes grafiks attiecībā pret vecumu (22 līdz 76 gadi DLBŠL pacientiem un 29 līdz 73 gadiem FL pacientiem) neatklāja nozīmīgu saistību starp šūnu kinētiskajiem rādītājiem ( $AUC_{0-28d}$  un  $C_{max}$ ) un vecumu.

#### Dzimums

Dzimums nav noteikts kā nozīmīgs raksturlielums, kas ietekmētu tisagenlekleicela izplatīšanos pacientiem ar B šūnu ALL, DLBŠL un FL. Pētījumā B2202 bija 43% sieviešu un 57% vīriešu, pētījumā C2201 – 38% sieviešu un 62% vīriešu un pētījumā E2202 34% sieviešu un 66% vīriešu, kuri saņēma Kymriah. Turklāt pētījumā E2202 tika pierādīts, ka ekspozīcijas rādītāju ( $C_{max}$  un  $AUC_{0-28d}$ ) ģeometriskais vidējais pacientēm sievietēm ir attiecīgi par 111% un 106% augstāks nekā vīriešiem. Lai gan paplašināšanas interpretācija attiecībā uz dzimumu ir sarežģīta, jo diapazoni pārklājas un pastāv liela subjektu mainība.

#### Rase/etniskā piederība

Pierādījumi par rases/etniskās piederības ietekmi uz Kymriah izplatīšanos pediatriem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ALL, DLBŠL un FL pacientiem ir ierobežoti. Pētījumā B2202 bija 73,4% baltās rases, 12,7% aziātu un 13,9% citas etniskās piederības pacientu. Pētījumā C2201 bija 85% baltās rases, 9% aziātu, 4% melnās rases vai afroamerikāņu un 3 (3%) nezināmas rases pacientu. Pētījumā E2202 bija 75% baltās rases, 13% aziātu, 1% melnādaino vai afroamerikāņu pacientu un 10% nezināmas rases pacientu.

#### Ķermeņa masa

ALL, DLBŠL un FL pacientiem visā ķermeņa masas diapazonā (ALL – no 14,4 līdz 137 kg; DLBŠL - no 38,4 līdz 186,7 kg; FL: 44,3 līdz 127,7 kg) qPCR šūnu kinētikas rādītāju izkliedes grafikos attiecībā pret ķermeņa masu neatklāja skaidru saistību starp šūnu kinētiskajiem parametriem un ķermeņa masu.

#### Transplantācija anamnēzē

Transplantācija anamnēzē neietekmēja Kymriah izplatīšanos/noturību pediatriem pacientiem un jauniem pieaugušajiem ar B šūnu ALL, pieaugušajiem pacientiem ar DLBŠL vai pieaugušajiem pacientiem ar FL.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kymriah neklīniskā drošuma novērtējumā tika apskatīti drošuma jautājumi par iespējamu nekontrolētu transducēto T šūnu augšanu *in vitro* un *in vivo*, kā arī ar devu saistīto toksicitāti, bioizkliedi un noturību. Pamatojoties uz šiem pētījumiem, netika identificēti šādi riski.

## Kancerogenitāte un mutagenitāte

Genotoksiskuma analīzes un kancerogenitātes pētījumi ar grauzējiem nav piemēroti, lai novērtētu ģenētiski modificētu šūnu terapijas zāļu insercijas mutāciju risku. Alternatīvi piemēroti dzīvnieku modeļi nav pieejami.

*In vitro* izplatīšanās pētījumi ar CAR pozitīvām T šūnām (Kymriah) no veselīgiem donoriem un pacientiem neuzrādīja T šūnu transformācijas un/vai nemirstības pierādījumus. *In vivo* pētījumos ar imūnkompromitētām pelēm netika novērotas patoloģiskas šūnu augšanas pazīmes vai klonēto šūnu izplatīšanās pazīmes līdz 7 mēnešiem, kas ir garākais nozīmīgais imūnkompromitēto peļu modeļu novērošanas periods. Lentivīrusa vektora genoma ievietošanas vietas analīze Kymriah produktiem tika veikta 14 individuāliem donoriem (12 pacienti un 2 veseli brīvprātīgie). Pierādījumu par preferenciālu integrāciju blakus pētītajiem gēniem vai preferenciālu šūnu augšanu pētāmajās integrācijas vietās nebija.

## Reproduktīvā toksicitāte

Neklīniskie reproduktīvā drošuma pētījumi nav veikti, jo nav pieejams atbilstošs dzīvnieku modelis.

## Jaunu dzīvnieku pētījumi

Toksicitātes pētījumi ar jauniem dzīvniekiem nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Glikoze  
Nātrija hlorīds  
Cilvēka albumīna šķīdums  
Dekstrāns 40 injekcijām  
Dimetilsulfoksīds  
Nātrija glukonāts  
Nātrija acetāts  
Kālija hlorīds  
Magnija hlorīds  
Nātrija N-acetiltriptofanāts  
Nātrija kaprilāts  
Alumīnijs  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

9 mēneši.

Zāles jālieto uzreiz pēc atkausēšanas. Pēc atkausēšanas līdz infūzijai zāles jāuzglabā istabas temperatūrā (20°C-25°C) un jāievada 30 minūšu laikā, lai saglabātu maksimālu zāļu dzīvotspēju, ieskaitot jebkādu pārtraukumu infūzijas laikā.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt un transportēt temperatūrā līdz -120°C, piem., traukā, kas paredzēts kriogēnai uzglabāšanai šķidrā slāpekļa tvaika fāzē.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai**

Etilēnvinilacetāta (EVA) infūziju maiss ar polivinilhlorīda (PVH) caurulēm un Luer smailo starpsavienojumu ar Luer tipa uzgali, kas satur vai nu 10-30 ml (50 ml maisi) vai 30-50 ml (250 ml maisi) šūnu dispersiju.

Katrs infūzijas maiss ir ievietots sekundārā iepakojuma slānī.

Viena individuālā ārstēšanas deva ietver 1 vai vairākus infūzijas maisus.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

##### Infūzijas maisa (-u) pārbaude un atkausēšana

Neatkausējiet zāles pirms lietošanas laika.

Atkausēšanas laikā infūzijas maiss jāievieto otrā, sterilā maisā, lai aizsargātu pieslēgvietu no kontaminācijas un izvairītos no noplūdes iespējama maisa plīsuma gadījumā. Kymriah jāatkausē 37°C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai sauso atkausēšanu, līdz infūzijas maisā nav redzams ledus. Maiss nekavējoties jāizņem no atkausēšanas ierīces, un līdz infūzijai jāuzglabā istabas temperatūrā (20°C-25°C). Ja ārstēšanas devai ir saņemti vairāki infūzijas maisi, otru maisu nedrīkst atkausēt, kamēr nav ievadīts iepriekšējā maisa saturs.

Ar Kymriah nedrīkst veikt nekādas citas darbības. Piemēram, pirms infūzijas Kymriah nedrīkst mazgāt (skalot un pārliet citā traukā).

Pirms atkausēšanas jāpārbauda, vai infūzijas maisā(-os) nav lūzuma līniju vai plaisu. Ja infūzijas maiss ir bojāts vai tajā ir sūce, infūziju nedrīkst veikt, un maiss jāiznīcina saskaņā ar vietējām bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas procedūrām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Piesardzības pasākumi zāļu transportēšanai un atkritumu likvidēšanai

Kymriah iestādes ietvaros jātransportē slēgtos, pret plīsumiem un noplūdi drošos konteineros.

Kymriah satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Neizlietotām zālēm vai izlietotiem materiāliem jāievēro vietējās bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas vadlīnijas. Visi materiāli, kas ir bijuši saskarē ar Kymriah (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas vadlīnijām.

**7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1297/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2018. gada 23. augusts

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvo vielu ražotāju nosaukums un adrese

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

Novartis Pharmaceutical Corporation  
220 East Hanover Avenue  
Morris Plains  
New Jersey  
NJ07950  
Amerikas Savienotās Valstis

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

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

### Ražotāji, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

### Galvenie elementi:

#### Tocilizumaba pieejamība un centru kvalifikācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka slimnīcas un ar tām saistītie centri, kas izsniedz KYMRIAH, ir kvalificēti atbilstoši apstiprinātai izplatīšanas kontroles programmai:

- nodrošinot centrā uz vietas tūlītēji pieejamu vienu devu tocilizumaba katram pacientam pirms KYMRIAH infūzijas. Ārstniecības centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā no iepriekšējās devas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka uz vietas ir pieejami piemēroti alternatīvi līdzekļi CAS ārstēšanai tocilizumaba vietā;
- nodrošinot, ka pacienta ārstēšanā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti ir apguvuši izglītojošo programmu.

## Izglītojošā programma

Pirms KYMRIAĀH laišanas tirgū katrā dalībvalstī RAĪ ar nacionālo kompetento iestādi jāaskāņo izglītojošo materiālu saturs un formāts.

### Veselības aprūpes speciālistu izglītojošā programma

Reģistrācijas apliecības īpašņiekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur KYMRIAĀH tirgo, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri plāno izrakstīt, izplatīt un lietot KYMRIAĀH, ir izsniegtas vadlīņijas, lai:

- atvieglotu citokīnu atbrīvošanās sindroma un nopietnu neiroloģisko nevēlamo blakusparādību atklāšanu;
- nodrošinātu piemērotu citokīnu atbrīvošanās sindroma un nopietnu neiroloģisko nevēlamo blakusparādību ārstēšanu;
- atvieglotu pacienta nodrošināšanu ar visu nepieciešamo informāciju;
- nodrošinātu, ka par nevēlamām blakusparādībām tiek ziņots rūpīgi un atbilstoši;
- nodrošinātu, ka ir pieejami sīkāki norādījumi par atkausēšanas procedūru;
- nodrošinātu, ka pirms pacienta ārstēšanas uzsākšanas ārstniecības centrā katram pacientam ir pieejams tocilizumabs katram pacientam; izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), uz vietas nodrošinātu piemērotus alternatīvus līdzekļus CAS ārstēšanai.

### Pacienta izglītojošā programma

Lai informētu par un izskaidrotu pacientiem:

- ar KYMRIAĀH saistītiem citokīnu atbrīvošanās sindroma un nopietnu neiroloģisko nevēlamo blakusparādību riskiem;
- nepieciešamību nekavējoties ziņot ārstējošam ārstam par simptomiem;
- nepieciešamību vismaz 4 nedēļas pēc KYMRIAĀH ievadīšanas palikt netālu no slimnīcas, kurā ievadīja KYMRIAĀH;
- nepieciešamību visu laiku nēsāt līdz pacienta brīdinājuma kartīti.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai papildus raksturotu Kymriah drošumu, tai skaitā ilgtermiņa drošumu, pieteikuma iesniedzējam jāveic un jāiesniedz pētījums, kas pamatojas uz pacientu ar ALL un DLBŠL slimības reģistra datiem.	Atjauninātie ziņojumi: ikgadējie drošuma ziņojumi un 5 gadu starpposma ziņojumi.  Pētījuma rezultātu galīgais ziņojums: 2038. gada decembris.
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai papildus izvērtētu Kymriah efektivitāti un drošumu pacientiem ar ALL, kuri jaunāki par 3 gadiem, pieteikuma iesniedzējam jāveic un jāiesniedz pētījums, kas pamatojas uz ALL pacientu slimības reģistra datiem.	Atjauninātie ziņojumi: iekļauti kā daļa no neintervences PASS ikgadējā ziņojuma. Galīgais ziņojums: 2023. gada decembris
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai papildus izvērtētu Kymriah efektivitāti un drošumu pacientiem ar recidivējošu/refraktāru DLBŠL, pieteikuma iesniedzējam jāveic un jāiesniedz prospektīvs, novērojuma pētījums pacientiem ar r/r DLBŠL, pamatojoties uz reģistra datiem ar efektivitātes iznākuma rezultātiem atbilstoši pētījumam C2201, iekļaujot sīkāku informāciju par ražošanas apgrozījuma laiku (t.i., laiku kopš pēdējā recidīva vai apstiprināta refraktāra stāvokļa, laiku kopš lēmuma par ārstēšanu pieņemšanas un laiku no leikoferēzes līdz infūzijai).	2022. gada jūnijs
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai papildus raksturotu Kymriah ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pacientiem ar recidivējošu/refraktāru DLBŠL, pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz galīgais klīniskā pētījuma ziņojums, ietverot pētījuma C2201 5 gadu novērošanu.	Galīgais klīniskā pētījuma ziņojums: 2023. augusts
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai papildus raksturotu Kymriah ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pacientiem ar recidivējošu/refraktāru DLBŠL, pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz pētījuma CCTLO19H2301 – atklāta, III fāzes pētījuma Kymriah salīdzināšanai ar standarta aprūpi pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru agresīvu B šūnu nehodžkina limfomu – rezultāti.	2022. gada jūnijs

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### INFŪZIJU MAISA ETIĶETE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  šūnu dispersija infūzijām  
*tisagenlecleucel* (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas T šūnas, kas ģenētiski modificētas *ex vivo*, izmantojot lentivīrusa vektoru, kas kodē anti-CD19 himērisku antigēnu receptoru (CAR).

Satur  $1,2 \times 10^6$  līdz  $6 \times 10^8$  CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: glikozi, nātrija hlorīdu, cilvēka albumīna šķīdumu, dekstrānu 40 injekcijām, dimetilsulfoksīdu, nātrija glukonātu, nātrija acetātu, kālija hlorīdu, magnija hlorīdu, nātrija N-acetiltriptofanātu, nātrija kaprilātu, alumīniju, ūdeni injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām  
10 ml – 50 ml maisā.

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai  
Nelietot leukocītus noārdošu filtru.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt temperatūrā līdz -120°C; neatkausēt zāles līdz lietošanai.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Satur ģenētiski modificētas šūnas.

Jāiznīcina saskaņā ar vietējām bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas vadlīnijām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

**13. SĒRIJAS NUMURS, ZIEDOJUMA UN ZĀĻU KODS**

Vārds:

Dzimšanas datums: {DD MMM GGGG}

Aph ID/DIN:

Sērija:

Maiss x

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam vai aprūpētājam

### Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ šūnu dispersija infūzijām *tisagenlecleucel* (CAR+dzīvotspējīgas T šūnas)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas (Jums vai Jūsu bērnam) uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Jūsu ārsts iedos Jums pacienta brīdinājuma kartīti. Rūpīgi izlasiet un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr rādiet pacienta brīdinājuma kartīti ārstam vai medmāsai, kad atnākat uz vizīti vai esat slimnīcā.
- Šajā instrukcijā minētā informācija ir domāta Jums vai Jūsu bērnam, bet instrukcijas tekstā būs vienkārši teikts "Jūs".

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kymriah un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kymriah ievadīšanas
3. Kā ievada Kymriah
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kymriah
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Kymriah un kādam nolūkam to lieto**

#### **Kas ir Kymriah**

Kymriah, zināms arī kā tisagenlecleicels, tiek izgatavots no Jūsu paša baltajām asins šūnām, ko sauc par T šūnām. T šūnas ir svarīgas, lai Jūsu imūnā sistēma (organisma aizsargsistēma) darbotos pareizi.

#### **Kā Kymriah darbojas?**

T šūnas tiek ņemtas no Jūsu asinīm un T šūnās tiek ievietots jauns gēns, kurš palīdz tām atrast vēža šūnas Jūsu ķermenī. Kad Kymriah tiek ievadīts Jūsu asinīs, modificētās T šūnas atradīs un iznīcinās vēža šūnas.

#### **Kādos gadījumos lieto Kymriah**

Kymriah lieto, lai ārstētu:

- **B šūnu akūtu limfoblastisku leikozi (B šūnu ALL)** - vēža veidu, kas ietekmē dažus citus balto asins šūnu veidus. Zāles var lietot bērniem un jauniem pieaugušajiem vecumā līdz 25 gadiem (ieskaitot), kuri slimo ar šo vēzi;
- **difūzo lielo B šūnu limfomu (DLBŠL)** – vēža veids, kas ietekmē dažus balto asins šūnu veidus, galvenokārt limfmezglos. Zāles var lietot pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma), kas slimo ar šo vēzi.
- **Folikulārā limfoma (FL)** – vēža veids, kas skar dažus balto asins šūnu veidus, ko sauc par limfocītiem, galvenokārt limfmezglos. Zāles var lietot pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma), kas slimo ar šo vēzi.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par to, kā darbojas Kymriah vai kāpēc šīs zāles ir Jums nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Kymriah ievadīšanas

### Jūs nedrīkstat saņemt Kymriah:

- ja Jums ir alerģija pret kādu no (6. punktā minētajām) zāļu sastāvdaļām. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar savu ārstu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kymriah ir izgatavots no Jūsu paša baltajām asinīm, un to drīkst dot tikai Jums.

### Pirms Jums ievada Kymriah, Jums jāpastāsta savam ārstam, ja:

- Jums ir bijusi cilmes šūnu transplantācija pēdējo 4 mēnešu laikā. Ārsts pārbaudīs, vai Jums ir transplantāta atgrūšanas slimības pazīmes vai simptomi. Tas notiek, ja transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu organismam, izraisot tādus simptomus kā izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja un asiņainas fekāles;
- Jums ir problēmas ar plaušām, sirdi vai asinsspiedienu (pazeminātu vai paaugstinātu);
- Jūs pamanāt, ka vēža simptomi pasliktinās. Ja Jums ir leikoze, tie var būt drudzis, vājuma sajūta, smaganu asiņošana, zilumu rašanās. Ja Jums ir limfoma, tie var būt neizskaidrojams drudzis, vājums, nakts svīšana, pēkšņs ķermeņa masas zudums;
- Jums ir infekcija. Infekciju ārstēs pirms Kymriah infūzijas;
- Jums ir bijis B hepatīts, C hepatīts vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija;
- Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību (skatīt "Grūtniecība un barošana ar krūti" un "Kontracepcija sievietēm un vīriešiem" zemāk).
- Jums iepriekšējo 6 mēnešu laikā ir bijusi vakcinācija vai to plānojat turpmāko dažu mēnešu laikā.

Ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai Jums ir šaubas), pirms Kymriah lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

### Pārbaudes un analīzes

#### Pirms Kymriah ievadīšanas ārsts:

- pārbaudīs Jūsu plaušas, sirdi un asinsspiedienu;
- pārbaudīs, vai nav infekcijas pazīmes; jebkuru infekciju ārstēs pirms Kymriah ievadīšanas;
- pārbaudīs, vai Jūsu limfoma vai leikoze nepasliktinās;
- pārbaudīs, vai nav "transplantāta atgrūšanas" slimības pazīmes, kas var rasties pēc transplantācijas;
- pārbaudīs urīnskābes līmeni asinīs un noteiks, cik daudz vēža šūnu ir Jūsu asinīs. Tas parādīs, vai Jums var attīstīties stāvoklis, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu. Jums var iedot zāles, kas palīdzēs novērst šo stāvokli;
- pārbaudīs, vai nav B hepatīta, C hepatīta vai HIV infekcijas.

#### Pēc Kymriah saņemšanas

#### Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir jebkas no sekojošā:

- drudzis, kas var būt infekcijas simptoms. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinsainu, jo asins šūnu un citu asins komponentu skaits var samazināties;
- 3-4 nedēļas pēc Kymriah lietošanas mēriet temperatūru divas reizes dienā. Ja temperatūra ir paaugstināta, nekavējoties apmeklējiet ārstu;
- izteikts nogurums, vājums vai elpas trūkums, kas var būt sarkano asins šūnu trūkuma simptoms.
- asiņošana vai vieglāka zilumu rašanās, kas var būt tādu asins šūnu, ko sauc par trombocītiem, samazināta skaita simptoms;

Var būt ietekme uz dažu veidu HIV testa rezultātiem – jautājiet par to savam ārstam.

Pēc Kymriah saņemšanas ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīzes, jo Jums var samazināties asins šūnu skaits un citu asins komponentu daudzums.

Nenododiet asinis, neziedojiet orgānus, audus, spermu, olšūnas vai šūnas.

### **Bērni un pusaudži**

- Oficiāli mijiedarbības pētījumi B šūnu ALL pediatriem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem nav veikti.
- Kymriah nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, lai ārstētu DLBŠL un FL. Tas ir tādēļ, ka Kymriah šajā vecuma grupā nav pētīts.

### **Citas zāles un Kymriah**

Pastāstiet savam ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko izsniedz bez receptes. Tas ir tāpēc, ka citas zāles var ietekmēt Kymriah darbību.

It īpaši Jums nedrīkst ievadīt noteiktas vakcīnas, ko sauc par dzīvām vakcīnām:

- 6 nedēļas pirms Jūs saņemat īsu ķīmijterapijas kursu (ko sauc par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju), kas nepieciešams organisma sagatavošanai Kymriah šūnām;
- ārstēšanas laikā ar Kymriah;
- pēc ārstēšanas, kamēr imūnā sistēma atjaunojas.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir nepieciešama vakcinācija.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai pirms Jūs esat saņēmis Kymriah, ja lietojat jebkādas zāles, kas pavājina imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdus, jo šīs zāles var traucēt Kymriah iedarbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tādēļ, ka Kymriah iedarbība grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav zināma, un tas var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam vai Jūsu jaundzimušajam/zīdainim.

- Ja Jums ir grūtniecība vai domājat, ka pēc ārstēšanas ar Kymriah Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Jums tiks iedots grūtniecības tests pirms ārstēšanas uzsākšanas. Kymriah drīkst lietot tikai tad, ja rezultāts uzrāda, ka Jums nav grūtniecība.

### **Kontracepcija sievietēm un vīriešiem**

Ja Jūs esat saņēmis Kymriah, grūtniecības iespēja jāapspriež ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Kymriah ievadīšanas nevadiet transportlīdzekli, neapkalpoiet mehānismus un nepiedalieties darbībās, kurās Jums jāievēro piesardzība. Kymriah var izraisīt traucējumus, piemēram, izmainītu vai samazinātu apziņu, apjukumu un krampjus (lēkmes) 8 nedēļu laikā pēc infūzijas.

### **Kymriah satur nātriju, dimetilsulfoksīdu (DMSO) un dekstrānu 40.**

Šīs zāles satur no 24,3 līdz 121,5 mg nātrija katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi no 1 līdz 6% ieteicamās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem. Jūs ir rūpīgi jānovēro infūzijas laikā.

### 3. Kā Jums ievadīs Kymriah

Kymriah Jums vienmēr ievadīs ārsts kvalificētā ārstniecības centrā.

Kymriah satur cilvēka asins šūnas. Tādēļ, rīkojoties ar Kymriah, ārsts ievēros atbilstošus piesardzības pasākumus (lietos cimdus un brilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesanas.

#### Asiņu nodošana Kymriah sagatavošanai

Kymriah ir izgatavots no Jūsu paša baltajām asinīm.

- Ārsts paņems Jūsu asinis ar katetru, kas ievietots vēnā (procedūru sauc par leikoferēzi). Daļa Jūsu asiņu balto šūnu tiks atdalīta no asinīm un atlikušās asinis ievadītas atpakaļ vēnā. Tas var ilgt no 3 līdz 6 stundām, un var būt nepieciešams to atkārtot.
- Jūsu baltās asins šūnas tiek sasaldētas un nosūtītas Kymriah izgatavošanai. Kymriah izgatavošana parasti aizņem aptuveni 3-4 nedēļas, bet laiks var būt atšķirīgs.
- Kymriah ir zāles, ko ražo tieši Jums. Pastāv situācijas, kad Kymriah nevar veiksmīgi izgatavot un Jums iedot. Dažos gadījumos var mēģināt izgatavot Kymriah otro reizi.

Pirms Kymriah ievadīšanas ārsts var Jums dažas dienas nozīmēt terapijas veidu, ko sauc par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, lai sagatavotu Jūsu organismu.

#### Pārejas zāles/iespējama slimības pasliktināšanās

Kamēr veic Kymriah saražošanu, Jūsu limfoma vai leikoze var pasliktināties, un ārsts var nolemt izmantot papildu ārstēšanu (pazīstamu kā “pārejas terapiju”), lai stabilizētu vēzi, apturot jaunu vēža šūnu attīstību. Tas var izraisīt blakusparādības, kas var būt smagas vai dzīvībai bīstamas. Ārsts Jūs informēs par šīs ārstēšanas iespējamām blakusparādībām.

#### Zāles tieši pirms Kymriah terapijas

No 30 līdz 60 minūtes pirms Kymriah ievadīšanas Jums var tikt ievadītas citas zāles. Tas palīdz novērst infūzijas reakciju un drudža risku. Šīs citas zāles var būt:

- paracetamols,
- antihistamīna līdzeklis, piemēram, difenhidramīns.

#### Kā Jums ievada Kymriah

- Ārsts pārbaudīs, vai individuālie pacienta dati uz Kymriah infūzijas maisa atbilst Jums.
- Ārsts Jums ievadīs Kymriah infūzijas veidā, kas nozīmē, ka tās tiks ievadītas pilienu veidā caur caurulīti Jūsu vēnā. Tas parasti aizņem mazāk nekā 1 stundu. Infūzijas laikā ārsts pārbaudīs, vai Jums ir apgrūtināta elpošana vai reibonis (iespējamie alerģiskas reakcijas simptomi).
- Kymriah ir vienreizēja ārstēšana.

#### Pēc Kymriah ievadīšanas

- Vismaz 4 nedēļas pēc Kymriah ievadīšanas ieplānojiet palikt 2 stundu brauciena attālumā no slimnīcas, kurā ārstējāties. Ārsts ieteiks Jums atgriezties slimnīcā katru dienu vismaz 10 dienas un izlems, vai Jums nepieciešams palikt stacionārā pirmās 10 dienas pēc infūzijas. Tas jā dara, lai ārsts varētu pārbaudīt, vai Jūsu ārstēšana darbojas un palīdzēt, ja Jums rodas kādas blakusparādības.

Ja esat izlaidis vizīti, piezvaniet savam ārstam vai slimnīcai cik ātri iespējams, lai ieplānotu jaunu vizīti.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no zemāk minētajām blakusparādībām. Tās parasti rodas 8 nedēļu laikā pēc infūzijas, bet var rasties arī vēlāk.

##### **Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**

- Augsta temperatūra un drebuļi. Tie var būt simptomi nopietnam sarežģījumam, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu, kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls. Citas citokīnu atbrīvošanās sindroma pazīmes ir apgrūtināta elpošana, slikta dūša, vemšana, caureja, ēstgribas zudums, nogurums, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, pietūkums, zems asinsspiediens, ātra sirdsdarbība galvassāpes, sirds, plaušu un nieru mazspēja un aknu bojājums. Šie simptomi gandrīz vienmēr rodas pirmajās 14 dienās pēc infūzijas.
- Tādi traucējumi kā piemēram, izmainīta domāšana vai traucēta apziņa, kontakta ar realitāti zudums, apjukums, uzbudinājums, krampju lēkmes, grūtības runāt un saprast runu, apgrūtināta gaita. Tie var būt simptomi stāvoklim, ko sauc par imūno efektoru šūnu neirotoksicitātes sindromu (ICANS).
- Siltuma sajūta, drudzis, drebuļi vai trīce, iekaisis kakls vai čūlas mutes dobumā var būt infekcijas pazīmes. Dažas infekcijas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas.

##### **Bieži: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem**

- Strauja audzēja šūnu sabrukšana, kas izraisa to satura nokļūšanu asinsritē. Tas var ietekmēt vairāku orgānu, īpaši nieru, sirds un nervu sistēmas darbību (audzēja sabrukšanas sindroms).

##### **Citas iespējamās blakusparādības**

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja šīs blakusparādības izpaužas smagi, lūdzu, pastāstiet par to savam ārstam.

##### **Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**

- Bāla āda, vājums, elpas trūkums samazināta sarkano asins šūnu skaita vai pazemināta hemoglobīna līmeņa dēļ.
- Pārmērīga vai ilgstoša asiņošana vai zilumi samazināta trombocītu skaita dēļ.
- Drudzis ar bīstami samazinātu balto asins šūnu skaitu.
- Biežas un pastāvīgas infekcijas samazināta antivielu daudzuma dēļ Jūsu asinīs.
- Vājums, izmainīts sirds ritms, pārmērīgi pazemināta sāļu līmeņa asinīs dēļ, tajā skaitā fosfora, kālija, magnija.
- Paaugstināts aknu enzīmu vai kreatinīna līmenis asinīs, kas parāda, ka Jūsu aknas vai nieres nedarbojas normāli.
- Ātra vai neregulāra sirdsdarbība.
- Apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, ātra elpošana, šķidrums plaušās.
- Klepus.
- Sāpes vēderā, aizcietējums.
- Kaulu un muguras sāpes.
- Izsitumi uz ādas.
- Pietūkušas potītes, ekstremitātes un seja.

**Bieži:** var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Drudzis, savārgums, palielinātas aknas, dzeltena ādas un acu krāsa, samazināts asins šūnu skaits smagas imūnās aktivācijas dēļ.
- Reibonis vai ģībonis, pietvīkums, izsitumi, nieze, drudzis, elpas trūkums vai vemšana, sāpes vēderā, caureja infūzijas izraisītas reakcijas dēļ.
- Izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja, tajā skaitā asinis fēcēs (iespējami atgrūšanas slimības simptomi, kad transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu šūnām).
- Sāpes locītavās paaugstināta urīnskābes līmeņa dēļ.
- Izmainīti asins analīžu rezultāti (paaugstināts fosfora, kālija, kalcija, magnija un nātrija, enzīma, ko sauc par sārmaino fosfatāzi, lai atklātu aknu slimību, fibrīna D-dimēra, ferritīna serumā līmenis; pazemināts asins proteīna, ko sauc par albumīnu līmenis, pazemināts nātrija līmenis).
- Krampji, krampju lēkmes.
- Muskuļu spazmas/krampji, ko izraisa pārmērīgi zems sāļu, tajā skaitā kalcija līmenis asinīs.
- Patvaļīgas vai nekontrolējamās kustības.
- Patvaļīga ķermeņa trīce, rakstīšanas grūtības, grūtības izteikt domas mutiski, uzmanības traucējumi, miegainība.
- Tirpšana vai nejutīgums, apgrūtinātas kustības nerva bojājuma dēļ.
- Pavājināta redze.
- Slāpes.
- Ķermeņa masas zudums.
- Nervu sāpes.
- Trauksme, aizkaitināmība.
- Smags apjukuma stāvoklis.
- Miega traucējumi.
- Elpas trūkums, apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī, pēdu vai kāju pietūkums (iespējami sirds mazspējas simptomi), sirdsdarbības apstāšanās.
- Pietūkums un sāpes asins trombu dēļ.
- Pietūkums šķidrums nokļūstot apkārtējos audos no asinsvadiem.
- Paaugstināts asinsspiediens.
- Vēdera uzpūšanās un diskomforts (spiediena sajūta vēderā), šķidruma uzkrāšanās vēderā dēļ.
- Sausa mute, čūlas mutes dobumā, asiņošana mutes dobumā, smaganu iekaisums.
- Dzeltena āda un acis netipiski augsta bilirubīna asinīs līmeņa dēļ.
- Nieze.
- Pastiprināta svīšana, svīšana naktī.
- Gripai līdzīga slimība.
- Vairāku orgānu mazspēja.

**Retāk:** var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Ekstremitāšu vai sejas vājums vai paralīze, apgrūtināta runa (iespējamie insulta simptomi, kas ir samazinātas asiņu piegādes rezultāts).
- Silta vai pēkšņi apsārtusi āda.
- Klepus ar krēpām vai dažreiz asinīm, drudzis, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana.
- Apgrūtināta kustību kontrole.

**Nav zināmi:** biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Apgrūtināta elpošana vai reibonis (iespējamie alerģiskas reakcijas simptomi).
- Roku vai kāju vājums vai nejutīgums, redzes pasliktināšanās vai zudums, fiksētas un neracionālas domas, kas nav kopīgas citiem, galvassāpes, atmiņas vai domāšanas traucējumi, neparasta uzvedība.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Kymriah

### Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai ārstiem

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz infūzijas maisa marķējuma pēc "EXP".

Uzglabāt un transportēt temperatūrā līdz -120°C. Neatkausējiet zāles pirms lietošanas laika.

Nelietojiet šīs zāles, ja infūzijas maiss ir bojāts vai tajā ir sūce.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Neizlietotām zālēm vai izlietotiem materiāliem jāievēro vietējās bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas vadlīnijas.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Kymriah satur

- Kymriah aktīvā viela ir tisagenlekleicels. Katrs Kymriah infūzijas maiss satur tisagenlekleicela šūnu dispersiju ar no sērijas atkarīgu koncentrāciju autologām T šūnām, kuras ir ģenētiski modificētas anti-CD19 himēriskā antigēna receptora ekspresijai (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas). 1 vai vairāki maisi kopumā satur  $1,2 \times 10^6$  līdz  $6 \times 10^8$  CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.
- Citas sastāvdaļas ir glikoze, nātrijs hlorīds, cilvēka albumīna šķīdums, dekstrāns 40 injekcijām, dimetilsulfoksīds, nātrijs glukonāts, nātrijs acetāts, kālija hlorīds, magnija hlorīds, nātrijs N-acetiltriptofanāts, nātrijs kaprilāts, alumīnijs, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Kymriah satur nātriju, dimetilsulfoksīdu (DMSO) un dekstrānu 40".

### Kymriah ārējais izskats un iepakojums

Kymriah ir šūnu dispersija infūzijām. Tas tiek piegādāts kā infūzijas maiss, kas satur duļķainu līdz dzidru, bezkrāsainu vai gaiši dzeltenu šūnu dispersiju. Katrs maiss satur 10 ml līdz 50 ml dispersijas.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

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



Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

### Infūzijas maisa sagatavošana

Kymriah atkausēšanas un infūzijas laikam jābūt koordinētam. Infūzijas laiks jāapstiprina iepriekš, un infūzijas sākuma laiks jāpielāgo atkausēšanai, lai Kymriah būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir gatavs. Tiklīdz Kymriah ir atkausētas līdz istabas temperatūrai (20°C-25°C), tās ievada infūzijas veidā 30 minūšu laikā, lai saglabātu maksimālu produkta dzīvotspēju, ieskaitot jebkādus pārtraukumus infūzijas laikā.

Atkausēšanas laikā infūzijas maiss jāievieto otrā, sterilā maisā, lai aizsargātu pieslēgvietu no kontaminācijas un izvairītos no noplūdes iespējama maisa plūsuma gadījumā. Kymriah jāatkausē 37°C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai sauso atkausēšanu, līdz infūzijas maisā nav redzams ledus. Maiss nekavējoties jāizņem no atkausēšanas ierīces, un līdz infūzijai jāuzglabā istabas temperatūrā (20°C-25°C). Ja ārstēšanas devai ir saņemti vairāki infūzijas maisi (maisu skaitu, kas veido vienu devu, skatīt sērijas sertifikātā), otru maisu nedrīkst atkausēt, kamēr nav ievadīts iepriekšējā maisa saturs.

Ar Kymriah nedrīkst veikt nekādas citas darbības. Piemēram, pirms infūzijas Kymriah nedrīkst mazgāt (skalot un pārliet citā traukā).

Pirms atkausēšanas jāpārbauda, vai infūzijas maisā (-os) nav lūzuma līniju vai plaisu. Ja infūzijas maiss ir bojāts vai tajā ir sūce, infūziju nedrīkst veikt, un maiss jāiznīcina saskaņā ar vietējām bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas procedūrām.

### Lietošanas veids

Kymriah intravenozo infūziju drīkst veselības aprūpes speciālists, kam ir pieredze ar imūnsupresētiem pacientiem un kurš ir apmācīts anafilakses ārstēšanā. Pārliedzieties, ka viena deva toclizumaba katram pacientam un neatliekamās palīdzības ekipējums ir pieejams pirms infūzijas un atlabšanas periodā. Slimnīcām jābūt piekļuvei papildu toclizumaba devām 8 stundu laikā. Izņēmuma gadījumā, ja toclizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*), jānodrošina, ka uz vietas ir pieejami piemēroti alternatīvi līdzekļi CAS ārstēšanai.

Pacienta identitātei jāsakrīt ar pacienta datiem, kas norādīti uz infūzijas maisa. Kymriah ir paredzēts tikai autologai lietošanai. Kymriah jālieto intravenozas infūzijas veidā, izmantojot lateksu nesaturošu intravenozu sistēmu bez leukocītu skaitu samazinoša filtra, ar ātrumu aptuveni 10-20 ml minūtē gravitātes plūsmā. Visam infūzijas maisa(-u) saturam jābūt ievadītam infūzijas veidā. Pirms infūzijas uzsākšanas ieteicams sistēmu uzpildīt ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, un pēc infūzijas ar to izskalot. Kad viss infūzijas tilpums ir ievadīts, Kymriah maiss jāizskalo ar 10 – 30 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām ar atpakaļplūsmas metodi, lai nodrošinātu, ka pēc iespējas vairāk šūnu tiek ievadītas pacientam.

### Piesardzības pasākumi pirms Kymriah lietošanas vai ievadīšanas

Kymriah satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Jāievēro vietējās bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas vadlīnijas atkritumu likvidēšanai.

Visi materiāli, kas ir bijuši saskarē ar Kymriah (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģisko atkritumu apsaimniekošanas vadlīnijām.

Kymriah iestādes ietvaros jātransportē slēgtos, pret plūsmiem un noplūdi drošos konteineros.

Kymriah sagatavo no leukoferēzes ceļā iegūtām pacienta autologām asinīm. Veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir saskare ar pacienta leukoferēzes materiālu un Kymriah, pastāv infekciozu vīrusu pārnesšanas risks. Tādēļ, rīkojoties ar leukoferēzes materiālu vai Kymriah, veselības aprūpes speciālistiem jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un brilles), lai, izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

#### **IV PIELIKUMS**

**EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR  
NOSACĪJUMIEM UN PRASĪBU PAR REĢISTRĀCIJAS AIZSARDZĪBU UZ VIENU GADU**

## **Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:**

- **reģistrācijas aizsardzību uz vienu gadu**

Ņemot vērā Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 11. punkta nosacījumus, *CHMP* izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus un uzskata, ka jaunā terapeitiskā indikācija, salīdzinot ar esošo, sniedz nozīmīgu klīnisko ieguvumu, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.