

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kymriah $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Kymriah (tisagenlecleucel) hu prodott ibbażat fuq ċelluli awtologi ġenetikament modifikati li fih ċelluli T transdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi riċettur ta' antiġen kimeriku (CAR) anti-CD19 li fih framment varjabbli ta' katina uniku (scFv) anti-CD19 murin marbut permezz ta' reġjun ta' pern u transmembrana CD8 uman ma' dominju ta' kostimulazzjoni ta' katina ta' sinjalar intraċellulari ta' 4-1BB uman (CD137) u dominju ta' sinjalar CD3-zeta).

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża bl-infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Kymriah fiha tisagenlecleucel f'koncentrazzjoni dipendenti mil-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati biex jesprimu riċettur ta' antiġen kimeriku anti-CD19 (ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR). Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'borża bl-infużjoni waħda jew aktar li b'mod ġenerali fih/fihom dispersjoni ta' ċelluli ta' 1.2×10^6 sa 6×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR sospiżi f'soluzzjoni ta' krijopreservattiv.

Il-kompożizzjoni ċellulari u l-għadd finali ta' ċellula jvarjaw bejn il-lottijiet għal pazjenti individwali. Minbarra ċ-ċelluli T, iċ-ċelluli qattielu naturali (*natural killer* - NK) jistgħu jkunu preżenti.

Kull borża bl-infużjoni fiha 10–30 mL jew 30–50 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

L-informazzjoni kwantitattiva tal-prodott mediċinali, inkluż in-numru ta' boroż bl-infużjoni (ara sezzjoni 6) li għandhom jingħataw, hija ppreżentata fuq id-dokumentazzjoni speċifika għal-lott li takkumpanja l-prodott mediċinali għat-trattament.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 2.43 mg ta' sodju f'kull mL u 24.3 sa 121.5 mg sodju f'kull doża. Kull borża fiha 11 mg dextran 40 u 82.5 mg dimethyl sulfoxide (DMSO) f'kull mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni

Dispersjoni bla kulur għal ħarira fl-isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kymriah hu indikat għat-trattament ta':

- Pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh li għandhom 25 sena jew anqas b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL) taċ-ċellula B li hi refrattorja, b'rikaduta wara trapjant jew bit-tieni rikaduta jew b'rikaduta aktar tard.
- Pazjenti adulti b'limfoma kbira mifruxa taċ-ċellula B (DLBCL) b'rikaduta jew refrattorja wara żewġ jew aktar linji ta' terapija sistemika.
- Pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL) b'rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Kymriah għandu jinghata f'ċentru tat-trattament kwalifikat. It-terapija għandha tinbeda taħt id-direzzjoni u s-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa bl-esperjenza fit-trattament ta' malinni ematoloġiċi u mħarreġ għall-ghoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati bil-prodott mediċinali.

Fil-każ ta' sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (*cytokine release syndrome* - CRS), tal-inqas doża waħda ta' tocilizumab u t-tagħmir ta' emergenza għandhom inkunu disponibbli għal kull pazjent qabel l-infużjoni. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doži addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, għandu jkun hemm disponibbli qabel l-infużjoni miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS.

Il-manifattura u d-disponibbiltà ta' Kymriah normalment tieħu madwar 3-4 ġimgħat.

Pożoloġija

Kymriah hu maħsub sabiex jintuża biss bħala awtologu (ara sezzjoni 4.4).

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għall-infużjoni li jkun fiha dispersjoni għall-infużjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR f'borża bl-infużjoni waħda jew aktar.

Doża li trid tinghata lil pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B

Il-konċentrazzjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR tiddependi fuq l-indikazzjoni u l-piż tal-ġisem tal-pazjent.

- Għal pazjenti li jiżnu 50 kg u anqas: Id-doża hija fil-medda ta' 0.2 sa 5×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR kull kg ta' piż tal-ġisem.
- Għal pazjenti li jiżnu aktar minn 50 kg: Id-doża hija fil-medda ta' 0.1 sa 2.5×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (mhux skont il-piż).

Doża li trid tinghata lil pazjenti adulti b'DLBCL u FL

- Id-doża hija fil-medda ta' 0.6 to 6×10^8 ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR (mhux skont il-piż).

Ara d-dokumentazzjoni speċifika għal-lott li hemm mal-prodott għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

Kondizzjonament għal pretrattament (*lymphodepleting chemotherapy*)

Id-disponibbiltà ta' Kymriah għandha tkun ikkonfermata qabel it-tnedija ta' reġim ta' limfodeplezzjoni. Fil-każ tal-indikazzjonijiet għal ALL taċ-ċellula B u DLBCL, Kymriah hu rakkomandat sabiex jinghata bħala infużjoni minn jumejn sa 14-il ġurnata wara t-tmiem tal-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni. Fil-każ ta' FL, Kymriah hu rakkomandat sabiex jinghata bħala infużjoni minn jumejn sa 6 ijiem wara t-tmiem tal-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni.

Il-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni tista' tkun evitata jekk il-pazjent qed jesperjenza citopenija qawwiya, eż. l-għadd ta' ċelloli l-bojod tad-demem (WBC) hu ta' ≤ 1000 ċelloli/ μL sa ġimgħa qabel l-infuzjoni.

Jekk jgħaddu aktar minn 4 ġimgħat bejn it-tmiem tal-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni u l-infuzjoni u l-għadd tal-WBC hu ta' >1000 ċellula/ μL , allura l-pazjent għandu jerġa' jingħata trattament ta' kimoterapija ta' limfodeplezzjoni qabel ma jingħata Kymriah.

ALL ta' ċellula B

Ir-reġim irrakkomandat ta' kimoterapija ta' limfodeplezzjoni hu ta':

- Fludarabine (30 mg/m^2 fil-vina kuljum għal 4 ijiem) u cyclophosphamide (500 mg/m^2 fil-vina kuljum għal jumejn billi tibda bl-ewwel doża ta' fludarabine).

Jekk il-pazjent kellu ċistite emorraġika fi Grad 4 b'cyclophosphamide, jew wera stat kimorefrattorju għal reġim li fih cyclophosphamide mogħti minnufih qabel il-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni, allura għandu jintuża dan li ġej:

- Cytarabine (500 mg/m^2 fil-vina kuljum għal jumejn) u etoposide (150 mg/m^2 fil-vina kuljum għal 3 ijiem billi tibda bl-ewwel doża ta' cytarabine).

DLBCL u FL

Ir-reġim irrakkomandat ta' kimoterapija ta' limfodeplezzjoni hu ta':

- Fludarabine (25 mg/m^2 fil-vina kuljum għal 3 ijiem) u cyclophosphamide (250 mg/m^2 fil-vina kuljum għal 3 ijiem billi tibda bl-ewwel doża ta' fludarabine).

Jekk il-pazjent kellu ċistite emorraġika fi Grad 4 b'cyclophosphamide, jew wera stat kimorefrattorju għal reġim li fih cyclophosphamide mogħti minnufih qabel il-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni, allura għandu jintuża dan li ġej:

- Bendamustine (90 mg/m^2 fil-vina kuljum għal jumejn).

Premedikazzjoni

Sabiex jitnaqqsu r-reazzjonijiet gravi li jista' jkun hemm mill-infuzjoni, huwa rakkomandat li tingħata premedikazzjoni lill-pazjenti b'paracetamol u diphenhydramine jew b'antiistamin H1 ieħor f'madwar 30 sa 60 minuta qabel l-infuzjoni ta' Kymriah. Il-kortikosteroidi m'għandhom jintużaw fl-ebda hin hlief fil-każ ta' emerġenza minhabba theddida għall-hajja (ara sezzjoni 4.4).

Evalwazzjoni klinika qabel l-infuzjoni

It-trattament b'Kymriah għandu jingħata aktar tard f'xi gruppi ta' pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Monitoraġġ wara l-infuzjoni

- Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati kuljum għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni għal sinjali u sintomi li jista' jkun hemm ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, episodji newroloġiċi u tossiċitajiet oħrajn. It-tobba għandhom jikkunsidraw li jzommu lill-pazjent l-isptar għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni jew għall-ewwel sinjali/sintomi ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini u/jew episodji newroloġiċi.
- Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni, il-pazjent għandu jkun immonitorat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
- Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jibqgħu qrib (mhux aktar minn sagħtejn 'ilbogħod) faċilità klinika kkwalfikata għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

ALL taċ-ċellula B

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kymriah f'din il-popolazzjoni ma gewx stabbiliti.

DLBCL u FL

Mhu meħtieġ l-ebda *agġustament tad-doża* f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

Pazjenti sjeropożittivi għall-virus tal-epatite B (HBV), għall-virus tal-epatite C (HCV), jew għall-virus ta' immunodeficijenza umana (HIV)

M'hemmx esperjenza fejn tidhol il-manifattura ta' Kymriah għal pazjenti b'test pożittiv għal infezzjoni tal-HIV, tal-HBV attiva jew tal-HCV attiva. Materjal lewkaferezi minn dawn il-pazjenti mhux se jintlaqa' għall-manifattura ta' Kymriah. Għandha titwettaq eżaminazzjoni għal HBV, HCV u HIV skont linji gwida kliniċi qabel il-għbir ta' ċelluli għall-manifattura.

Popolazzjoni pedjatrika

ALL taċ-ċellula B

Teżisti esperjenza limitata b'Kymriah f'pazjenti pedjatriċi taħt it-3 snin. *Data* disponibbli bħalissa f'dan il-grupp ta' età hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

DLBCL

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kymriah fit-tfal u l-adolesxenti taħt it-18-il sena għadhom ma gewx determinati s'issa. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

FL

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kymriah fit-tfal u l-adolesxenti taħt it-18-il sena għadhom ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kymriah għandu jintuża biss biex jingħata fil-vina.

Thejija għall-infużjoni

Kymriah hu maħsub sabiex jintuża biss bħala awtologu. Qabel l-għoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-boroż bl-infużjoni ta' Kymriah u d-dokumentazzjoni li jkun hemm magħhom. In-numru totali ta' boroż bl-infużjoni li għandu jingħata għandu jiġi kkonfermat ukoll bl-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq id-dokumentazzjoni speċifika għal-lott (ara sezzjoni 4.4).

Għandu jkun hemm koordinazzjoni bejn il-ħin li fih jinhall Kymriah u meta tingħata l-infużjoni (jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 6.6).

Amministrazzjoni

Kymriah għandu jingħata bħala infużjoni fil-vina permezz ta' tubu fil-vina latex-free mingħajr filtru għad-deplezzjoni tal-lewkoċiti, madwar 10 sa 20 mL fil-minuta u għandu jithalla jinżel waħdu bla ebda sforz.

Jekk il-volum ta' Kymriah li jrid jingħata hu ta' ≤ 20 mL, tista' tintuża imbuttatura fil-vina bħala metodu alternattiv ta' amministrazzjoni.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-amministrazzjoni, miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u rimi ta' Kymriah, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Wiehed għandu jkoll il-kontraindikazzjonijiet għall-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità tal-isem tal-prodott mediċinali, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott mediċinali.

Użu awtologu

Kymriah huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Kymriah ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u d-dokumentazzjoni speċifika għal-lott ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

Raġunijiet biex jiġi ttardjat it-trattament

Minhabba r-riskji b'rabta mat-trattament b'tisagenlecleucel, l-infuzjoni għandha ddum biex tingħata jekk pazjent ikollu xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Reazzjonijiet avversi serji mhux solvuti (b'mod speċjali reazzjonijiet pulmonari, reazzjonijiet kardijaċi jew pressjoni baxxa) mill-kimoterapija ta' qabel.
- Infezzjoni attiva mhux ikkontrollata.
- Marda attiva kronika tat-trapjant kontra r-riċevitur (GVHD).
- Il-burden jew il-progressjoni rapida tal-lewkimja jew tal-limfoma jmorru ħafna għall-aġar klinikament wara l-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni.

Tražmissjoni ta' agent infettiv

Għalkemm Kymriah jiġi ttestjat għall-isterilità u l-mikoplażma, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' agenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Kymriah għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattawhom b'mod xieraq, jekk ikun meħtieġ.

Donazzjoni ta' demm, organu, tessut u ċellula

Pazjenti ttrattati b'Kymriah m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara t-trattament.

Lewkimja jew limfoma tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) attiva

Teżisti esperjenza limitata dwar l-użu ta' Kymriah f'pazjenti b'lewkimja tas-CNS attiva u b'limfoma tas-CNS attiva. Għaldaqstant ma ġewx stabbiliti r-riskju jew il-benefiċċju f'dawn il-popolazzjonijiet.

Is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini

Wara l-infużjoni ta' Kymriah, deheru spiss is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini, inkluż episodji fatali jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8). Fi kważi l-każijiet kollha, l-iżvilupp ta' sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini seħħ bejn ġurnata u 10 ijiem (medjament wara 3 ijiem) wara l-infużjoni ta' Kymriah f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, bejn ġurnata u 9 ijiem (il-medjan jintlaħaq wara 3 ijiem) wara l-infużjoni b'Kymriah lil adulti b'DLBCL u bejn ġurnata u 14-il jum (il-medjan jintlaħaq wara 4 ijiem) wara l-infużjoni b'Kymriah lil adulti b'FL. Iż-żmien medju sabiex is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini tgħaddi kien ta' 8 ijiem f'pazjenti b'ALL taċ-ċellula B, 7 ijiem f'pazjenti b'DLBCL u 4 ijiem f'pazjenti b'FL.

Is-sintomi tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini jistgħu jinkludu deni għoli, ebusija tal-ġisem, uġiġh fil-muskoli, artralġja, rimettar, dijarrea, djaforesi, raxx, anoressija, gheja, uġiġh ta' ras, pressjoni baxxa, dispnea, takipnea, ipoksja, u takikardja. Jistgħu jkunu osservati wkoll disfunzjoni tal-organi, fosthom insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza renali u ħsara fil-fwied flimkien ma' livell għoli ta' aspartat aminotransferazi (AST), livell għoli ta' alanina aminotransferazi (ALT) jew livell totali ta' bilirubina. F'xi każijiet, jistgħu jseħħu koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC) b'livelli baxxi ta' fibrinogen, sindrome ta' tnixxija kapillari (CLS), sindrome ta' attivazzjoni ta' makrofaġi (MAS) u u limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH) fil-każijiet ta' sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati mill-qrib minħabba sinjali jew sintomi ta' dawn l-episodji, inkluż deni.

Il-fatturi ta' riskju għal pazjenti b'ALL taċ-ċellula B pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini gravi huma: il-massa tumurali għolja ta' qabel l-infużjoni, il-massa tumurali mhux ikkontrollata jew b'żieda qawwiya wara kimoterapija ta' limfodeplezzjoni, infezzjoni attiva u episodju bikri ta' deni jew sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini wara l-infużjoni ta' Kymriah. *Burden* qawwi tat-tumur qabel l-infużjoni ta' Kymriah gie identifikat bħala fattur ta' riskju li jwassal biex jiżviluppa sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini gravi f'pazjenti DLBCL adulti.

Qabel ma jingħata Kymriah lil pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, irid isir kull sforz biex jitbaxxa u jkun ikkontrollat il-piż tat-tumur fil-pazjenti.

Fl-indikazzjonijiet kollha, għandu jingħata trattament profilattiku u terapewtiku xieraq għall-infezzjonijiet u wiehed għandu jiżgura li jissolvew b'mod shiħ kull infezzjoni eżistenti. Jista' jkun hemm ukoll infezzjonijiet matul is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini u jistgħu jżidu r-riskju ta' episodju fatali.

Kontroll tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini assoċjata ma' Kymriah

Is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini għandha tiġi kkontrollata biss skont il-preżentazzjoni klinika tal-pazjent u skont l-algoritmu ta' kontroll ta' sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini pprovdut f'Tabella 1. Terapija msejsa fuq anti-IL-6 fosthom tocilizumab ingħatat għal sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini moderati jew gravi assoċjati ma' Kymriah. Doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent għandha tkun fuq il-post u disponibbli sabiex tingħata qabel l-infużjoni ta' Kymriah. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doži oħrajn ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS.

F'każijiet ta' emergenzi ta' theddida għall-ħajja jistgħu jingħataw il-kortikosteroidi. Tisagenlecleucel jibqa' jespandi u jippersisti wara l-ġhoti ta' tocilizumab u kortikosteroidi. Wiehed għandu jikkunsidra li pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka gravi medika għandhom ikunu amministrati bi standards ta' kura u miżuri kritiċi bħalma huma l-ekokardjografija. Mhuwiex irrakkomandat li jingħataw antagonisti tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur (TNF) sabiex ikunu kkontrollati s-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini assoċjati ma' Kymriah.

Tabella 1 Algorittmu ta' kontroll ta' sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini

Gravità tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini	Trattament sintomatiku	Tocilizumab	Kortikosteroidi
Sintomi ħfief li jeħtieġu trattament sintomatiku biss, eż. - deni baxx - għejja - anoressija	Eskludi kawżi oħrajn (eż. infezzjoni) u tratta sintomi speċifiċi bi, ngħidu aħna, antipiretiċi, antiemetiċi, antianalġeziċi, eċċ. Jekk newtropeniċi, amministra antibjotiċi skont il-linji gwida lokali	Mhux applikabbli	Mhux applikabbli
Sintomi li jeħtieġu intervent moderat: - deni għoli - ipoksja - pressjoni baxxa ħafifa	Antipiretiċi, ossiġnu, fluwidi fil-vina u/jew doża baxxa ta' vażopressuri skont il-ħtieġa Ittratta tossiċitajiet f'organi oħrajn skont il-linji gwida lokali	Jekk m'hemm ebda titjib wara t-trattament sintomatiku, amministra tocilizumab fil-vina fuq medda ta' siegħa: - 8 mg/kg (max. 800 mg) jekk il-piż tal-ġisem hu ta' ≥ 30 kg - 12 mg/kg jekk il-piż tal-ġisem hu ta' < 30 kg	Jekk m'hemm l-ebda titjib fi żmien 12-18-il siegħa ta' tocilizumab, amministra doża ta' 2 mg/kg kuljum fil-vina ta' methylprednisolone (jew ekwivalenti) sakemm ma jkunux aktar meħtieġa l-vażopressur u l-ossiġnu, umbagħad naqqas id-doża*
Sintomu li jeħtieġ intervent aggressiv: - ipoksja li teħtieġ supplement ta' ossiġnu bi fluss għoli jew - pressjoni baxxa li titlob doża għolja jew multipla ta' vażopressuri	Ossiġnu b'livell għoli ta' fluss Fluwidi fil-vina u vażopressur(i) b'doża għolja Ittratta tossiċitajiet f'organi oħrajn skont il-linji gwida lokali	Jekk m'hemm l-ebda titjib, irrepeti kull 8 sigħat (total massimu ta' 4 doži)*	
Sintomi li jheddu l-ħajja: - instabbiltà emodinamika minkejja l-fluwidi fil-vina u l-vażopressuri - skumdità respiratorja aggravata - deterjorazzjoni klinika mghaġġla	Ventilazzjoni mekkanika Fluwidi fil-vina u vażopressur(i) b'doża għolja Ittratta tossiċitajiet f'organi oħrajn skont il-linji gwida lokali		

* Jekk m'hemm ebda titjib wara l-ghoti ta' tocilizumab u steroidi, ikkunsidra terapiji oħrajn antiċitokini u antiċellula T u imxi mal-policy tal-istituzzjoni u l-linji gwida ppubblikati.

Tista' timplimenta strateġiji oħrajn li jgħinu fil-kontroll tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini skont il-linji gwida xierqa tal-istituzzjoni jew akkademiċi.

Reazzjonijiet avversi newroloġiċi

Episodji newroloġiċi, b' mod partikulari enċefalopatija, stat ta' konfużjoni jew thewdin, isehħu spiss b'Kymriah u jistgħu jkunu gravi jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8). Manifestazzjonijiet oħrajn jinkludu livell baxx ta' koxjenza, aċċessjonijiet, afażja u disturb fit-taħdit. Il-biċċa l-kbira tal-episodji newroloġiċi seħħew fi żmien 8 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Kymriah u kienu tranzitorji. Iż-żmien medju sakemm żviluppaw l-ewwel episodji newroloġiċi u li seħħu fi kwalunkwe żmien wara l-infużjoni ta' Kymriah kien ta' 9 ijiem f'każ ta' pazjenti b'ALL taċ-ċellula B, 6 ijiem f'DLBCL, u 9 ijiem għal pazjenti b'FL. Iż-żmien medju sakemm issolvew kien ta' 7 ijiem f'każ ta' pazjenti b'ALL taċ-ċellula B, 13-il jum għal pazjenti b'DLBCL, u jumejn għal pazjenti b'FL. L-episodji newroloġiċi jistagħu jseħħu fl-istess żmien mas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini, wara li tkun għaddiet is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini jew fin-nuqqas tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal episodji newroloġiċi. F'każ ta' episodji newroloġiċi, il-pazjenti għandhom jerggħu jsirulhom eżamijiet dijanjostiċi u jkunu amministrati skont il-patofisjoloġija eżistenti u skont l-istandard ta' kura lokali.

Infezzjonijiet u newtopenija febrili

Pazjenti b'infezzjoni attiva u mhux ikkontrollata m'għandhomx jibdeu it-trattament b'Kymriah sakemm ma tgħaddix l-infezzjoni. Qabel l-infuzjoni ta' Kymriah, il-profilassi tal-infezzjoni għandha ssegwi linji gwida standard skont il-livell ta' immunosuppressjoni ta' qabel.

Spiss kien hemm infezzjonijiet serji, inkluż infezzjonijiet ta' theddida għall-ħajja jew fatali, f'xi kazijiet li żviluppaw tard, f'pazjenti wara l-infuzjoni ta' Kymriah (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati minħabba sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrattati kif jixraq. Kif inhu xieraq, għandhom jingħataw antibjotiċi profilattiċi u jkun hemm kontrolli ta' sorveljanza qabel it-trattament b'Kymriah u waqtu. Hu magħruf li l-infezzjonijiet jikkumplikaw il-kors u l-immaniġġar tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini konkurrenti. Il-possibbiltà ta' infezzjonijiet opportunistiċi tas-sistema nervuża ċentrali għandhom jitqiesu f'pazjenti b'episodji newroloġiċi avversi u għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa.

Spiss kien hemm newtopenija febrili f'pazjenti wara li ngħataw infuzjoni ta' Kymriah (ara sezzjoni 4.8) u tista' tkun fl-istess waqt tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini. Fil-każ ta' newtopenija febrili, l-infezzjoni għandha tkun evalwata u kkontrollata kif jixraq b'firxa wiesgħa ta' antibjotiċi, fluwidi u kura oħra ta' għajjnuna, skont kif indikat medikament.

F'pazjenti li jiksbu remissjoni sħiħa wara Kymriah, li twassal għal livelli baxxi ta' immunoglobulina jista' jiżdied ir-riskju ta' infezzjonijiet. Għandha tkun implimentata attenzjoni minnufih għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni skont l-età u l-linji gwida standard speċifiċi.

Ċitopeniji mtawla

Il-pazjenti jafu jibqgħu juru ċitopeniji għal bosta ġimghat wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Kymriah għandhom ikunu kkontrollati skont linji gwida standard. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li kellhom ċitopeniji fit-28 jum wara trattament b'Kymriah marru lura għal Grad 2 jew anqas fi żmien tliet xhur wara t-trattament għall-pazjenti pedjatriċi b'ALL u b'DLBCL, u fi żmien sitt xhur għall-pazjenti b'FL. Newtopenija mtawla kienet assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni. Fatturi li jwasslu għal tkabbir ta' ċelluli majelojdi, b'mod partikulari fattur li jstimula l-kolonja ta' granulociti makrofagi (GM-CSF), għandhom il-potenzjal li jaggravaw is-sintomi tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini u mhumiex irrakkomandati matul l-ewwel 3 ġimghat wara l-infuzjoni ta' Kymriah jew sakemm ma tgħaddix is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini.

Tumuri sekondarji

Pazjenti ttrattati b'Kymriah jistgħu jiżviluppaw malinnijiet sekondarji jew jerga' jitfaċċalhom il-kanċer. Għandhom ikunu mmonitorati tul ħajjithom għal malinnijiet sekondarji. Fil-każ li jkun hemm malinn sekondarju, il-kumpanija għandha tkun avvicinata sabiex jinkisbu istruzzjonijiet dwar il-ġbir ta' kampjuni ta' pazjenti għal skop evalwattiv.

Ipogammaglobulinemija

Jista' jkun hemm ipogammaglobulinemija u agammaglobulinemija f'pazjenti wara infużjoni ta' Kymriah. Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom ikunu mmonitorati wara t-trattament b'Kymriah. F'pazjenti b'livelli baxxi ta' immunoglobulina għandhom jittieħdu miżuri preventivi bħalma huma prekawzjonijiet għall-infezzjoni, jintużaw profilassi antibjotiċi u sostitut tal-immunoglobulina skont l-età u l-linji gwida standard.

Sindrome ta' liži ta' tumur (TLS)

Kultant kien hemm it-TLS, li tista' tkun gravi. Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' TLS, pazjenti b'acidu uriku għoli jew b'tumur b'massa għolja għandhom jinghataw allopurinol, jew profilassi alternattiva, qabel l-infuzjoni ta' Kymriah. Għandu jkun hemm monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' TLS u l-episodji jkunu kkontrollati skont il-linji gwida standard.

Mard konkomitanti

Pazjenti bi storja ta' disturb ta' CNS attiva jew funzjoni mhux adegwata tal-kliewi, tal-fwied, tal-pulmun jew tal-qalb kienu esklużi minn dawn l-istudji. Dawn il-pazjenti għandhom çans ikunu aktar vulnerabbli għall-konsegwenzi ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taht u jeħtieġu attenzjoni speċjali.

Qabel it-trapjant taç-çelluli staminali

Mhuwiex irrakkomandat li pazjenti mogħtija Kymriah fi żmien 4 xhur li matulhom qed isir ilhom trapjant taç-çelluli staminali alloġenika (SCT) minħabba r-riskju li jista' jkun hemm li Kymriah jagħmel il-GVHD aġġar. Għandhom jitwettqu lewkaferenzi għal Kymriah mill-inqas 12-il ġimgħa wara SCT alloġenika.

Ittestjar seroloġiku

Bħalissa m'hemmx esperjenza bil-manifattura ta' Kymriah għal pazjenti ttestjati pożittivament għall-HBV, għall-HCV u għall-HIV.

Għandu jkun hemm screening għall-HBV, HCV u HIV skont il-linji gwida kliniċi qabel ma jingabru ç-çelluli għall-manifattura. Ir-riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ç-çelluli B u jistgħu jwasslu għal epatite fulminanti, insuffiċjenza tal-fwied u mewt.

Trattament preċedenti b'terapija anti-CD19

Teżisti esperjenza limitata b'Kymriah fost pazjenti li qabel kienu esposti għal terapija diretta għal CD19. Filwaqt li kienet osservata l-attività ta' tisagenlecleucel, id-data ta' bħalissa hi wisq limitata sabiex issir evalwazzjoni xierqa tal-bilanç bejn il-benefiċċju u r-riskju f'dawn il-pazjenti. Kymriah mhuwiex irrakkomandat jekk wara t-terapija mogħtija qabel kontra CD19 il-pazjent kellu rikaduta ta' lewkimija negattiva.

Interferenza mal-ittestjar viroloġiku

Minħabba ż-żmien qasir u limitat għal tagħrif ġenetiku identiku bejn il-vettur lentivirali użat sabiex jinħoloq Kymriah u l-HIV, xi testijiet kummerċjali dwar l-acidu nuklejiku tal-HIV (NAT) jistgħu jagħtu riżultat pożittiv falz.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji, inkluż anafilassi, jistgħu jseħħu minħabba dimethyl sulfoxide (DMSO) and dextran 40 f'Kymriah. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu osservati mill-qrib waqt il-perjodu tal-infuzjoni.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennja li jiġu rreġistrati f'registru sabiex jifhmu aħjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Kymriah.

Kontenut ta' sodju u potassium

Dan il-prodott mediċinali fih 24.3 sa 121.5 mg ta' sodju f'kull doża, ekwivalenti għal 1 sa 6% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodju li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih il-potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' mediċini farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ma' tisagenlecleucel la fil-popolazzjoni pedjatrika u lanqas fl-adulti. L-għoti flimkien ta' aġenti magħrufin li jinibixxu l-funzjoni taċ-ċellula T ma ġiex studjati formalment. L-għoti ta' doża baxxa ta' steroidi skont l-algoritmu tat-trattament tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini ma jimpattax fuq l-espansjoni u l-persistenza taċ-ċellula T għal CAR. L-għoti flimkien ta' aġenti magħrufin li jkollhom l-funzjoni taċ-ċellula T għadu ma ġiex investigati u l-effetti mhumiex magħrufin.

Vaccini hajjin

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaccini hajjin waqt jew wara t-trattament b'Kymriah ma ġiex studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaccini hajjin mhumiex rakkomandati għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tal-*lymphodepleting chemotherapy*, matul it-trattament b'Kymriah, u sal-irkupru immunitarju wara t-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Wiehed għandu jivverifika jekk nisa li huma f'età li jista' jkollhom l-ulied humiex tqal jew le qabel ma jitnieda t-trattament b'Kymriah.

Ara t-tagħrif b'rabta mal-preskrizzjoni ta' kimoterapija ta' limfodeplezzjoni għal tagħrif dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva għall-pazjenti li jingħataw kimoterapija ta' limfodeplezzjoni.

M'hemmx biżżejjed informazzjoni b'rabta mal-espożizzjoni li tipprovdi rakkomandazzjoni dwar kemm għandha ttul il-kontraċezzjoni wara t-trattament b'Kymriah.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' tisagenlecleucel f'nisa tqal. Ma twettqu l-ebda studji f'animali dwar tisagenlecleucel sabiex issir evalwazzjoni dwar jekk jistax jagħmel hsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3). Mhuwiex magħruf jekk tisagenlecleucel għandux il-potenzjal li jgħaddi għand il-fetu permezz tas-sekonda u li jista' jikkawża tossiċità lill-fetu, li tinkludi limfoċitopenija taċ-ċellula B. L-użu ta' Kymriah mhux irrikmandat waqt it-tqal u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Nisa tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskji possibbli għall-fetu. Għandha ssir diskussjoni dwar it-tqala wara li tingħata terapija b'Kymriah mat-tabib kuranti.

Nisa tqal li ngħataw Kymriah jista' jkollhom ipogammaglobulinemija. Hu mhegġeġ li ssir evalwazzjoni tal-livelli ta' immunoglobulina fit-trabi tat-twelid ta' nisa ttrattati b'Kymriah.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk iċ-ċelluli ta' tisagenlecleucel jiġux eliminati mill-halib tas-sider. Ir-riskju għat-trabi mreddgħa mhux eskluż. Nisa li qed iredgħu għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għat-tarbija mreddgħa.

Wara li jingħata Kymriah, wieħed għandu jiddiskuti t-treddiġh mat-tabib kuranti.

Fertilità

M'hemmx data dwar l-effett ta' Kymriah fuq il-fertilità. L-effetti ta' Kymriah fuq il-fertilità tar-raġel u l-mara ma ġewx evalwati waqt l-istudji fost l-animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Kymriah għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minħabba l-possibbiltà ta' episodji newroloġiċi, inkluż tibdil fil-qagħda mentali jew aċċessjonijiet, pazjenti mogħtija Kymriah jinsabu f'riskju li jhossuhom anqas konxji jew ikkoordinati jew ma jibqgħux konxji jew ikkoordinati bl-istess mod u għandhom jevitaw li jsuqu jew iħaddmu magni tqal jew potenzjalment perikolużi għal 8 ġimġhat wara l-infuzjoni ta' Kymriah.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-valutazzjoni tas-sigurtà kienet ibbażata fuq total ta' 424 pazjent (pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, DLBCL u FL) li ngħataw Kymriah fi tliet studji kliniċi pivotali multicentriċi.

ALL taċ-ċellula B

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f' din is-sezzjoni kienu kkaratterizzati f' 212-il pazjent li ngħataw infużjoni b'Kymriah fl-istudju kliniku pivotali CCTL019B2202 u fl-istudji supportivi CCTL019B2205J u CCTL019B2001X.

L-iktar reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi komuni kienu s-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (75%), infezzjonijiet (70%), ipogammaglobulinemija (49%), deni (43%) u tnaqqis tal-aptit (28%).

L-iktar anormalitajiet fil-laboratorju ematoloġiċi komuni kienu tnaqqis fil-ċelluli bojod tad-demmm (100%), tnaqqis fl-emoglobina (99%), tnaqqis fin-newtrofili (98%), tnaqqis fil-limfoċiti (98%) u tnaqqis fil-pjastrini (95%).

Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi fi Grad 3 u 4 f'86% tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa mhux ematoloġika komuni fi Grad 3 u 4 kienet sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (37%).

L-aktar anormalitajiet ematoloġiċi komuni fil-laboratorju fi Grad 3 u 4 kienu tnaqqis taċ-ċelluli bojod tad-demmm (97%), tnaqqis fil-limfoċiti (94%), tnaqqis fin-newtrofili (96%), tnaqqis tal-platelets (70%) u tnaqqis tal-emoglobina (46%).

Ir-reazzjonijiet avversi fi Grad 3 u 4 kienu osservati l-aktar matul l-ewwel 8 ġimġhat wara l-infuzjoni (78% tal-pazjenti) mqabbel mat-8 ġimġhat ta' wara l-infuzjoni (49% tal-pazjenti).

DLBCL

Ir-reazzjonijiet avversi mfisra f' din it-taqsimha kienu kkaratterizzati f' 115-il pazjent mogħtija Kymriah bhala infużjoni waqt wieħed mill-istudji multicentriċi dinjija internazzjonali, i.e. l-istudju kliniku pivotali kontinwu CCTL019C2201.

L-aktar reazzjonijiet avversi mhux ematologiċi komuni kienu sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (57%), infezzjonijiet (58%), deni (35%), dijarrea (31%), dardir (29%), għeja (27%) u pressjoni baxxa (25%).

L-iktar anormalitajiet fil-laboratorju ematologiċi komuni kienu tnaqqis fil-limfoċiti (100%), tnaqqis fil-ċelluli bojod tad-demem (99%), tnaqqis fl-emoglobina (99%), tnaqqis fin-newtrofili (97%) u tnaqqis fil-pjastrini (95%).

Kienu rrappurtati reazzjonijiet avversi fi Grad 3 u 4 fi 88% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi mhux ematologiċi komuni fi Grad 3 u 4 kienu infezzjonijiet (34%) u sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (23%).

L-aktar anormalitajiet ematologiċi komuni (>25%) fil-laboratorju fi Grad 3 u 4 kienu tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti (95%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (82%), tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem (78%), tnaqqis tal-emoglobina (59%) u tnaqqis fl-għadd tal-platelets (56%).

Ir-reazzjonijiet avversi fi Grad 3 u 4 kienu osservati l-aktar matul l-ewwel 8 ġimgħat wara l-infużjoni (82%) mqabbel mat-8 ġimgħat ta' wara l-infużjoni (48%).

FL

Ir-reazzjonijiet avversi imfisra f' din it-taqsimha kienu kkaratterizzati f' 97 pazjent mogħtija Kymriah bhala infużjoni waqt wieħed mill-istudji multicentriċi dinjija internazzjonali, i.e. l-istudju kliniku pivotali kontinwu CCTL019E2202.

L-aktar reazzjonijiet avversi mhux ematologiċi komuni (>25%) kienu s-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (50%), l-infezzjonijiet (50%) u l-uġiġħ ta' ras (26%).

L-iktar anormalitajiet fil-laboratorju ematologiċi komuni kienu t-tnaqqis fl-emoglobina (94%), it-tnaqqis fil-limfoċiti (92%), it-tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demem (91%), it-tnaqqis fin-newtrofili (89%) u t-tnaqqis fil-pjastrini (89%).

Kienu rrappurtati reazzjonijiet avversi fi Grad 3 u 4 f' 75% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi mhux ematologiċi komuni fi Grad 3 u 4 kienu infezzjonijiet (16%).

L-aktar anormalitajiet ematologiċi komuni (>25%) fil-laboratorju fi Grad 3 u 4 kienu t-tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti (87%), it-tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem (74%), it-tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (71%), it-tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini (26%) u t-tnaqqis fl-emoglobina (25%).

Ir-reazzjonijiet avversi fi Grad 3 u 4 kienu osservati l-aktar matul l-ewwel 8 ġimgħat wara l-infużjoni (70%) mqabbel mat-8 ġimgħat ta' wara l-infużjoni (40%).

Lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f' din it-taqsimha kienu identifikati f' 79, 115 u 97 pazjent waqt l-istudji kliniċi pivotali multicentriċi kontinwi (CCTL019B2202, CCTL019C2201 u CCTL019E2202), kif ukoll f' 64 u 69 pazjent fl-istudji supportivi (CCTL019B2205J u CCTL019B2001X). Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina minn dawn l-istudji kliniċi (Tabella 2) huma elenkati skont is-sistema ta' klassifika tal-organi tal-MedDRA. F' kull sistema tal-klassifika tal-organi, r-reazzjonijiet avversi tal-medicina qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel, billi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari hafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F' kull gabra ta' frekwenza, r-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati waqt studji klinici

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet¹⁾	
Komuni hafna:	Infezzjonijiet – patogenu mhux specifikat, infezzjonijiet virali, infezzjonijiet batterici
Komuni:	Infezzjonijiet fungali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna:	Anemija, newtopenija febrili, newtopenija, tromboцитopenija
Komuni:	Lewcopenija, pancitopenija, koagulopatija, limfopenija
Mhux komuni:	Applazija tač-čellula B
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni hafna:	Sindrome ta' rilaxx tač-čitokini, ipogammaglobulinemija ²⁾
Komuni:	Reazzjoni relatata mal-infużjoni, marda tat-trapjant kontra r-ričevitur ³⁾ , limfoistjočitozi emofagočitika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Tnaqqis tal-aptit, ipokalemija, ipofosfatemija
Komuni:	Ipoanjanjeżemija, ipoalbuminemija ⁴⁾ , iperglicemija, iponatremija, iperuricemija ⁵⁾ , iperkalcemija, syndrome ta' lizi ta' tumur, iperkalemija, iperfosfatemija ⁶⁾ , ipernatremija, iperferritinemija ⁷⁾ , ipokalcemija
Mhux komuni:	Ipermanjeżemija
Disturbi psikjatrici	
Komuni:	Ansjetà, thewdin ⁸⁾ , disturb fl-irqad ⁹⁾
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Ugigh ta' ras ¹⁰⁾ , enčefalopatija ¹¹⁾
Komuni:	Sturdament ¹²⁾ , newropatija periferali ¹³⁾ , treghid ¹⁴⁾ , disfunzjoni motorja ¹⁵⁾ , ačcessjoni ¹⁶⁾ , disturb fit-tahdit ¹⁷⁾ , newralagja ¹⁸⁾
Mhux komuni:	Infart čerebrali iskemiku, atassja ¹⁹⁾ , syndrome ta' newrotossicità assočjata mač-čellula tal-effetturi immunitarji**
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Indeboliment tal-vista ²⁰⁾
Disturbi fil-qalb	
Komuni hafna:	Takikardja ²¹⁾
Komuni:	Insuffiçjenza tal-qalb ²²⁾ , attakk tal-qalb, fibrillazzjoni atrijali
Mhux komuni:	Ekstrasistoli ventrikulari
Disturbi vaskulari	
Komuni hafna:	Emorrağija ²³⁾ , pressjoni baxxa ²⁴⁾ , pressjoni gholja
Komuni:	Trombozi ²⁵⁾ , syndrome ta' tnixxija kapillari
Mhux komuni:	Fawra
Disturbi respiratorji, toračiči u medjastinali	
Komuni hafna:	Soghla ²⁶⁾ , dispnea ²⁷⁾ , ipoksja
Komuni:	Ugigh orofaringali ²⁸⁾ , edima pulmonari ²⁹⁾ , kongestjoni nažali, effużjoni plewrali, takipnea
Mhux komuni:	Sindrome ta' disturb respiratorju akut, infiltrazzjoni tal-pulmun
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarrea, dardir, rimettar, konstipazzjoni, ugigh fiž-žaqq ³⁰⁾
Komuni:	Stomatite, distensjoni addominali, halq xott, axxite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ğilda u fit-tessuti ta' taht il-ğilda	
Komuni hafna:	Raxx ³¹⁾
Komuni:	Ħakk, eritema, iperidrozi, tqum għarqan mal-lejl
Disturbi muskoloskeletalri u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna:	Artralğja, ugigh muskoloskeletalriku ³²⁾
Komuni:	Majalğja

Disturbi fil-kiewi u fis-sistema urinarja	
Komuni ħafna:	Ħsara gravi fil-kiewi ³³⁾
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna:	Deni, għeja ³⁴⁾ , edima ³⁵⁾ , uġiġħ ³⁶⁾
Komuni:	Mard jixbah lill-influwenza, astenja, sindrome tad-disfunzjoni multipla tal-organi, dehriet ta' bard
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti*, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod fid-demmm*, tnaqqis fl-emoglobina*, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili*, tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini*, żieda tal-enzima epatika ³⁷⁾
Komuni:	Żieda fil-bilirubin fid-demmm, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fil-fibringenu fid-demmm, żieda fil-proporzjon tan-normalizzazzjoni internazzjonali, żieda tal-fibrin D dimer, titwil tal-attivazzjoni parzjali tal-hin tat-tromboplastin, hin tal-protrombina mtawwal
1)	L-infezzjonijiet u l-infestazzjonijiet ipprezentati jirriflettu termini għal grupp ta' livell għoli.
2)	L-ipogammaglobulinemija tinkludi tnaqqis tal-immunoglobulina A fid-demmm, tnaqqis tal-immunoglobulina G fid-demmm, tnaqqis tal-immunoglobulina M fid-demmm, ipogammaglobulinemija, immunodeficijenza, immunodeficijenza komuni varjabbli u tnaqqis tal-immunoglobulini.
3)	Il-marda tat-trapjant kontra r-riċevitur (GvHD) tinkludi GvHD, GvHD fil-passaġġ gastrointestinali, GvHD fil-ġilda.
4)	L-ipoalbuminemia tinkludi tnaqqis tal-albumin fid-demmm, ipoalbuminemia.
5)	L-iperuriċemija tinkludi żieda tal-aċidu uriku fid-demmm, iperuriċemija
6)	L-iperfosfatemija tinkludi żieda tal-foftru fid-demmm, iperfosfatemija
7)	L-iperferritinemija tinkludi iperferritinemija, żieda tal-ferritin fis-serum.
8)	It-thewdin jinkludi aġitazzjoni, thewadin, alluċinazzjoni, alluċinazzjoni viżiva, irritabbiltà u nuqqas ta' kwiet.
9)	Id-disturb fl-irqad jinkludi insomnja, ħolm ikrah u d-disturb fl-irqad.
10)	L-uġiġħ ta' ras jinkludi wġiġħ ta' ras u mikranja.
11)	L-enċefalopatija tinkludi awtomatiżmu, disturb konjittiv, qagħda konfużjonali, livell imnaqqas fil-ħila li tkun konxju ta' x'qed jiġri madwarek, disturb fl-attenzjoni, enċefalopatija, telqa, diffikultà fil-memorja, tibdil fil-qagħda mentali, enċefalopatija metabolika, nġhas u taħseb b' mod mhux normali. L-enċefalopatija hi fattur dominanti tas-sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċellula tal-effetturi immunitarji (ICANS), flimkien ma' sintomi oħrajn.
12)	L-isturdament jinkludi sturdament, presinkope u sinkope.
13)	In-newropatija periferali tinkludi disaesteżija, iperesteżija, ipoesteżija, newropatija periferali, paraesteżija u newropatija periferali sensorjali.
14)	It-treġħid jinkludi diskinesija u roġħda.
15)	Id-disfunzjoni motorja tinkludi spażmi fil-muskoli, kontrazzjonijiet tal-muskoli, mijoklonju u mijopatija.
16)	L-aċċessjoni tinkludi aċċessjonijiet kloniċi toniċi ġeneralizzati, aċċessjoni u status epilettiku.
17)	Id-disturbi fit-taħdit jinkludi afażja, diżartrija u disturbi fit-taħdit.
18)	In-newralġja tinkludi newralġja u xjatika.
19)	L-atassja tinkludi atassja u dismetrija.
20)	L-indeboliment tal-vista jinkludi vista mċajpra u indeboliment tal-vista.
21)	It-takikardja tinkludi takikardja sinużali, takikardja sopraventrikulari, takikardja.
22)	L-insuffiċjenza tal-qalb tinkludi insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug u disfunzjoni tal-ventrikulu tal-lemin.

- 23) L-emorraġija tinkludi emorraġija anali, infafet bid-demm, demm preżenti fl-awrina, emorraġija fis-sit tal-kateter, emorraġija ċerebrali, emorraġija konguntivali, kontużjoni, emorraġija ċistite, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, emorraġija fl-ulċera duodenali, ekkimożi, epistassi, kontużjoni tal-ġhajn, emorraġija gastrointestinali, fsada ġengivali, emartrosi, ematemesi, ematokezzija, ematoma, ematurja, emoptisi, perjodu mestruali b'ħafna demm, ematoma fis-sit tal-injezzjoni, demm li jidher bejn perjodu mestruali u ieħor, emorraġija fil-musrana l-kbira, emorraġija fiġ-xoffa, melaena, emorraġija fil-ħalq, emorraġija mukożali, infafet bid-demm fil-ħalq, ematoma periorbitali, ematoma peritoneali, petechiae, emorraġija faringeali, emorraġija wara l-intervent, emorraġija pulmonari, purpura, emorraġija rettali, emorraġija retinali, emorraġija fis-sit tal-istoma, ematoma taħt il-ġilda, ematoma subdurali, emorraġija subdurali, emorraġija fil-ħofra tas-sinna, emorraġija trakeali, ematoma trawmatika, emorraġija tumurali, emorraġija fil-parti ta' fuq tal-gastrointestini u emorraġija vaġinali.
- 24) Il-pessjoni baxxa tinkludi pressjoni baxxa u pressjoni baxxa ortostatika.
- 25) It-trombożi tinkludi trombożi fil-vina fil-fond, emboliżmu, emboliżmu pulmonari, trombożi, trombożi tal-vena cava u trombożi venuża.
- 26) Is-sogħla tinkludi sogħla, sogħla produttiva u sindrome tas-sogħla tal-passaġġ ta' fuq.
- 27) Id-dispnea tinkludi insuffiċjenza respiratorja akuta, dispnea, dispnea minħabba sforz, disturb respiratorju u kollass respiratorju.
- 28) L-uġiġħ orofaringali jinkludi uġiġħ fil-ħalq u uġiġħ orofaringali.
- 29) L-edima pulmonari tinkludi edima pulmonari akuta u edima pulmonari.
- 30) L-uġiġħ fiż-żaqq jinkludi skumdità fl-addome, uġiġħ fl-addome, uġiġħ fil-parti ta' isfel tal-addome, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome u wġiġħ gastrointestinali.
- 31) Ir-raxx jinkludi dermatite, dermatite akneiforme, dermatite tal-kuntatt, raxx, raxx makulopapulari, raxx papulari u raxx bil-ħakk.
- 32) L-uġiġħ muskuloskeletalriku jinkludi uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ġhadam, uġiġħ fil-falda, uġiġħ fil-qafas muskuloskeletalriku tas-sider, uġiġħ muskuloskeletalriku, uġiġħ fl-ġhonq, uġiġħ fil-qafas tas-sider mhux relatat mal-qalb.
- 33) Il-ħsara gravi fil-kliewi tinkludi ħsara gravi fil-kliewi, anuriya, azotemija, kreatinina anormali fid-demm, żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda tal-urea fid-demm, insuffiċjenza renali, disfunzjoni tubulari tal-kliewi u nekrozi tubulari tal-kliewi.
- 34) L-ġheja tinkludi ġheja u telqa.
- 35) L-edima tinkludi edima fil-wiċċ, żamma ta' likwidu, edima ġeneralizzata, ipervolemija, edima lokalizzata, edima periferali, edima periorbitali u nefħa periferali.
- 36) L-uġiġħ jinkludi wġiġħ u wġiġħ fl-estremitàjiet.
- 37) Żieda tal-enżima epatika tinkludi żieda tal-alanina aminotrasferazi, żieda tal-aspartat aminotrasferazi, żieda tal-alkalina fosfatazi fid-demm, żieda tal-enżima epatika, żieda tat-transaminazi.
- * Il-frekwenza tistrieħ fuq valuri fil-laboratorju. Il-pazjenti jitqiesu biss għall-aġħar grad osservat wara l-linja bażi.
- ** Imqassra bhala ICANS. Is-sintomi jew is-sinjali jistgħu jkunu progressivi u jistgħu jinkludu afażja, livell ta' konnoxxenza mibdul, disfunzjoni tal-ħiliet konjittivi, dgħufija motorika, aċċessjonijiet, u edima ċelebrali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula tal-medicina

Is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini

Fl-istudji kliniċi fost pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġħ b'ALL taċ-ċellula B (N=212), is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini kienet irrappurtata f'75% tal-pazjenti (37% bi Grad 3 jew 4; 0.5% [pazjent 1] b'riżultat fatali).

Fl-istudju kliniku kontinwu DLBCL (N=115), is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini kienet irrappurtata fi 57% tal-pazjenti, (23% bi Grad 3 jew 4).

Waqt l-istudju kliniku kontinwu FL (N=97), is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini kienet irrappurtata f'50% tal-pazjenti. Ma kienu rappurtati ebda episodji fi Grad 3 jew 4.

Is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini kienet iggradata skont il-kriterji ta' Penn fl-istudji dwar pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B u DLBCL kif ġej: Grad 1 reazzjonijiet ħfief, reazzjonijiet li jehtieġu għajnuna ta' support; Grad 2: reazzjonijiet moderati, reazzjonijiet li jehtieġu terapija fil-vina; Grad 3: reazzjonijiet gravi, reazzjonijiet li jehtieġu doża baxxa ta' vażopressuri jew ossiġnu supplimentari; Grad 4: reazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja, dawk li jehtieġu doża għolja ta' vażopressuri jew intubazzjoni; Grad 5: mewt.

Is-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini kienet iggradata skont il-kriterji ta' Lee fl-istudju dwar pazjenti b'FL kif ġej: Grad 1: sintomi ġeneriċi ħfief li jehtieġu trattament sintomatiku; Grad 2: sintomi li jehtieġu intervent moderat bħal għoti ta' fluss baxx ta' ossiġnu jew doża baxxa ta' vażopressuri; Grad 3: sintomi li jehtieġu intervent aggressiv, bħal għoti ta' fluss għoli ta' ossiġnu u doża għolja ta' vażopressuri; Grad 4: sintomi ta' theddida għall-ħajja li jehtieġu intubazzjoni; Grad 5: mewt.

Għall-immaniġġar kliniku tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini, ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1.

Infezzjonijiet u newtropenija febbrili

Fost il-pazjenti b'ALL taċ-ċellula B, kien hemm infezzjonijiet serji (Grad 3 jew ogħla), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, li seħħew f'36% tal-pazjenti wara li nġhataw infużjoni ta' Kymriah. L-inċidenza ġenerali (il-grad i kollha) kienet ta' 70% (mhux speċifikata 55%, virali 31%, batterika 24% u fungali 12%) (ara sezzjoni 4.4). 41% tal-pazjenti esperjenzaw infezzjoni ta' xi tip fi żmien 8 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Kymriah.

Fost il-pazjenti b'DLBCL, kien hemm infezzjonijiet serji (Grad 3 jew ogħla), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, li seħħew f'34% tal-pazjenti. L-inċidenza ġenerali (il-grad i kollha) kienet ta' 58% (mhux speċifikata 48%, batterika 15%, fungali 11% u virali 11%) (ara sezzjoni 4.4). 37% tal-pazjenti esperjenzaw infezzjoni ta' xi tip fi żmien 8 ġimgħat.

F'pazjenti b'FL seħħew infezzjonijiet gravi (Grad 3 jew 4) f'16% tal-pazjenti. L-inċidenza kolloxx ma' kolloxx (il-grad i kollha) kienet ta' 50% (36% mhux speċifikati, 17% virali, 6% batteriċi, u 2% fungali) (ara sezzjoni 4.4). 19% tal-pazjenti ġarrbu infezzjoni ta' kwalunkwe tip fi żmien 8 ġimgħat.

Kienet osservata newtropenija febbrili gravi (Grad 3 jew 4) f'26% tal-pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, fi 17% tal-pazjenti b'DLBCL u 12% tal-pazjenti b'FL. Ara sezzjoni 4.4 għall-immaniġġar tan-newtropenija febbrili qabel u wara l-infużjoni ta' Kymriah.

Ċitopeniji mtawla

Iċ-ċitopeniji huma komuni ħafna abbażi ta' kimoterapija minn qabel u terapija b'Kymriah.

Il-pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh kollha b'ALL taċ-ċellula B kellhom ċitopenija ta' Grad 3 jew 4 f'xi perjodu wara l-infużjoni ta' Kymriah. Ċitopeniji fi Grad 3 u 4 mhux solvuti sat-28 jum wara infużjoni ta' Kymriah skont is-sejbiet li saru fil-laboratorju inkludew tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-dem (50%), newtrofili (56%), limfoċiti (43%), u tromboċiti (32%) u emoglobina mnaqqsa (11%).

Il-pazjenti kollha adulti b'DLBCL kellhom ċitopeniji fi Grad 3 u 4 f'xi perjodu wara wara l-infużjoni ta' Kymriah. Ċitopeniji ta' grad 3 u 4 mhux solvuti sat-28 jum skont is-sejbiet li saru fil-laboratorju inkludew tnaqqis fl-għadd ta' tromboċiti (39%), limfoċiti (29%), newtrofili (25%), u ċelluli bojod tad-dem (21%) u emoglobina mnaqqsa (14%).

Fill-pazjenti adulti b'FL, 99% kellhom ċitopeniji fi Grad 3 u 4 f'xi perjodu wara l-infużjoni ta' Kymriah. Ċitopeniji ta' Grad 3 u 4 mhux solvuti sat-28 jum wara l-infużjoni ta' Kymriah skont is-sejbiet li saru fil-laboratorju inkludew tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti (23%), tromboċiti (17%), newtrofili (16%), ċelluli bojod tad-dem (13%) u emoglobina mnaqqsa (3%).

Reazzjonijiet avversi newrloġiċi

Il-biċċa l-kbira tal-episodji newrotossiċi seħħew fi żmien 8 ġimgħat wara l-infużjoni u kienu tranżitorji.

Fost pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, kien hemm reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji li jinkludu manifestazzjonijiet ta' enċefalopatija u/jew thew din fi 32% tal-pazjenti (10% kellhom Grad 3 jew 4) fi żmien 8 ġimgħat mill-infużjoni ta' Kymriah. Fost pazjenti b'DLBCL, kien hemm manifestazzjonijiet ta' enċefalopatija u/jew thew din f'20% tal-pazjenti (11% kellhom Grad 3 jew 4) fi żmien 8 ġimgħat mill-infużjoni ta' Kymriah. F'pazjenti b'FL, dawn seħħew f'9% tal-pazjenti (1% Grad 3 jew 4) fi żmien 8 ġimgħat mill-infużjoni ta' Kymriah. Fost l-episodji newrotossiċi f'pazjenti b'FL, seħħew episodji tas-sindrome ta' newrotossiċità assoċjata maċ-ċellula tal-effetturi immunitarji (ICANS) f'4% tal-pazjenti (1% Grad 3 jew 4), ilkoll fi żmien 8 ġimgħat mill-infużjoni ta' Kymriah.

Ipopogammaglobulinemija

L-ipogammaglobulinemija kienet irrappurtata f'49% tal-pazjenti ttrattati b'Kymriah għal ALL b'r/r, fi 17% għal pazjenti b'DLBCL b'r/r u fi 17% tal-pazjenti b'FL b'r/r.

Nisa tqal li ngħataw Kymriah jaf għandhom ipogammaglobulinemija. Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom ikunu evalwati fit-trabi tat-twelid ittrattati b'Kymriah.

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi, l-immunogeniċità umorali ta' tisagenlecleucel tkejlet permezz tad-determinazzjoni tal-antikorpi antimurini CAR19 (anti-mCAR19) fis-serum qabel ma ngħata u wara li ngħata. Il-maġġoranza tal-pazjenti ġew ittestjati pożittiv għall-antikorpi anti-mCAR19 qabel id-doża f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL (B2202, B2205J, B2001X, 84.0%), pazjenti adulti b'DLBCL (C2201, 93.9%) u pazjenti adulti b'FL (E2202, 66.0%).

L-antikorpi anti-mCAR19 imqanqla mit-trattament instabu f'40.5% tal-pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL (B2202), fi 8.7% tal-pazjenti adulti b'DLBCL u 28.7% tal-pazjenti adulti b'FL. L-antikorpi eżistenti diġà u mqanqla mit-trattament ma kinux assoċjati ma' impatt fuq ir-rispons kliniku u lanqas ma kellhom impatt fuq l-espansjoni u l-persistenza ta' tisagenlecleucel. M'hemm evidenza li l-preżenza ta' antikorpi anti-mCAR19 eżistenti diġà u mqanqla mit-trattament iħallu impatt fuq is-sigurtà jew l-effettività ta' Kymriah.

Ir-rispons tal-immunogeniċità taċ-ċellula T ma kinux osservati f'pazjenti pedjatriċi u adult żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, f'pazjenti adulti b'DLBCL b'r/r u pazjenti adulti b'FL.

Popolazzjoni pedjatra

Is-sigurtà ta' tisagenlecleucel f'pazjenti pedjatriċi b'ALL taċ-ċellula B b'r/r minn 3 snin 'il fuq kienet evalwata f'212-il pazjent fl-istudju pivotali B2202 u fl-istudji supportivi B2205J u B2001X li fihom il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (81%) kellhom anqas minn 18-il sena (65/79 f'B2202, 54/64 f'B2205J u 52/69 f'B2001X). Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet mhux mixtieqa f'pazjenti pedjatriċi huma riflessi fis-"Sommarju tal-profil ta' sigurtà" u f'Tabella 2 hawn fuq.

Is-sigurtà ta' tisagenlecleucel f'pazjenti pedjatriċi b'ALL taċ-ċellula B b'r/r li kellhom anqas minn 3 snin kienet evalwata fl-istudju ta' osservazzjoni (n=43) fejn l-esperjenza dwar is-sigurtà shiħa kienet ġeneralment konsistenti mal-profil dwar is-sigurtà magħruf ta' tisagenlecleucel.

Esperjenza wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin instabu wara t-tqegħid ta' Kymriah fis-suq permezz ta' rapporti spontanji ta' każijiet, każijiet fil-letteratura, programmi ta' aċċess estiż, u studji kliniċi minbarra l-istudji mir-registrazzjoni dinjija. Minħabba li dawn ir-reazzjonijiet huma rrapportati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhuwiex dejjem possibbli li ssir stima ta' min jorbot fuqha tal-frekwenza jew jistabbilixxi relazzjoni każwali mal-espożizzjoni għal tisagenlecleucel.

Frekwenza mhux magħrufa: Reazzjoni anafilattika/reazzjoni relatata mal-infużjoni, newrotossiċità.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kienx hemm rapporti ta' doża eċċessiva.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, ir-riskju potenzjali huwa żieda fil-probabbiltà li jiġi żviluppat CRS inkluż CRS sever. Għal monitoraġġ mill-qrib, ara sezzjoni 4.2, għal sintomi u l-immaniġġar ta' CRS, ara sezzjoni 4.4.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XL04.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Tisagenlecleucel hu terapija awtologa u immunoċellulari għal kontra l-kanċer li tinvolvi programmazzjoni mill-ġdid taċ-ċelluli T tal-pazjent innifsu b'transġenu b'kodifikazzjoni ta' riċettur antiġenu kimeriku (CAR) li jidentifika u jelimina ċ-ċelluli li jesprimu s-CD19. Il-CAR hu magħmul minn fdal tal-antikorp li jikkorrispondi għall-katina singola tal-murin li jagħraf is-CD19 u jintiseg mad-dominji ta' senjalazzjoni intracellulari minn 4-1BB (CD137) u CD3 zeta. Il-komponent tas-CD3 zeta hu kritiku għat-tnedija tal-attivazzjoni taċ-ċellula T u l-attività antitumurali, filwaqt li 4-1BB isaħħah l-espansjoni u l-persistenza ta' tisagenlecleucel. Wara li jintiseg maċ-ċelluli espressivi CD19, il-CAR jitrażmetti sinjal li jhegġeg l-espansjoni taċ-ċellula T u l-persistenza ta' tisagenlecleucel.

Effikaċja klinika u sigurtà

Lewkimja limfoblastika akuta (ALL)

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament b'Kymriah fost pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh li għandhom sa u inkluż 25 sena, b'ALL b'rikaduta jew refrattorja (r/r) taċ-ċellula B kienu evalwati f'għadd totali ta' 203 pazjenti fi studju wiehed pivotali (B2202, N=79) u żewġ studji supportivi (B2205J, N=64, u B2101J, N=60) open-label bi grupp wiehed ta' pazjenti f'fażi I/II. Il-pazjenti kollha kellhom prodotti ta' lewkaferiżi miġbura u krijopreservati qabel ma ssieħbu fl-istudju u waqtu.

L-istudju pivotali B2202 (ELIANA) hu studju multicentriku, bi grupp wiehed ta' pazjenti f'fażi II fost pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL b'r/r taċ-ċellula B. Minn 97 pazjent imsieħba, 79 irċevew l-infuzjoni ta' Kymriah; għal 8 pazjenti (8%) Kymriah ma setax jinħadem; raġunijiet għala twaqqfu qabel l-infuzjoni ta' Kymriah kienu jinkludu mewt (n=7; 7%) jew episodji avversi (n=3; 3%) huma u jistennew sabiex jinħadem Kymriah waqt l-istudju kliniku. Id-dewmien medjan tas-segwitu tal-istudju ddefinit bħala ż-żmien mill-infuzjoni ta' Kymriah sad-data tat-tlestija jew it-twaqqif tas-segwitu qabel id-data limitu kien ta' 16.0 xahar (medda:0.4-34.4). Iż-żmien medjan mill-infuzjoni ta' Kymriah sad-data limitu kien ta' 24.2 xhur (medda:4.5-35.1). L-istudju għadu għaddej.

It-tagħrif ewlieni fil-linja bazi għall-pazjenti msieħba u mogħtija l-infuzjoni qed jidher f'Tabella 3. Il-maġġoranza tal-pazjenti (69/79, 87%) inghataw terapija ta' tranżizzjoni waqt li kienu qed jistennew għal Kymriah. Total ta' 76 minn 79 pazjent (96%) mogħtija infuzjoni ta' Kymriah inghataw ukoll kimoterapija ta' limfodeplezzjoni wara li ssieħbu u qabel l-infuzjoni ta' doża waħda ta' Kymriah (ara sezzjoni 4.2 għall-kundizzjoni tal-kimoterapija ta' limfodeplezzjoni).

Tabella 3 Studju B2202: Taghrif fil-linja bazi fost il-popolazzjoni ta' pazjenti msiehba u moghtija l-infuzjoni

	Imsiehba N=97 n (%)	Moghtija l-infuzjoni N=79 n (%)
Età (snin)		
Medja (devjazzjoni standard)	12 (5.48)	12 (5.38)
Medjan (minimu – massimu)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Kategorija tal-età (snin) - n (%)		
<10 snin	40 (41.2)	32 (40.5)
≥10 snin u <18-il sena	40 (41.2)	33 (41.8)
≥18-il sena	17 (17.5)	14 (17.7)
Sess - n (%)		
Raġel	54 (55.7)	45 (57.0)
Mara	43 (44.3)	34 (43)
Qagħda tal-marda - n (%)		
Refrattorja primarja ¹	8 (8.2)	6 (7.6)
Marda b'rikaduta ²	89 (91.8)	73 (92.4)
Qabel it-trapjant taċ-ċellula steminali - n (%)		
0	39 (40.2)	31 (39.2)
1	50 (51.5)	42 (53.2)
2	8 (8.2)	6 (7.6)
¹ Refrattorja Primarja: Qatt ma kien hemm remissjoni sħiħa morfologika (CR) qabel l-istudju;		
² Marda b'rikaduta: Kien hemm mill-inqas rikaduta waħda qabel l-istudju		

L-effikaċja kienet stabbilita permezz ta' endpoint primarju tar-rata ta' remissjoni sħiħa (ORR), li tinkludi l-aħjar rispons globali bħala remissjoni sħiħa (CR) jew remissjoni sħiħa b'irkupru mhux komplut tad-demem sħiħ (CRi) fi żmien 3 xhur wara l-infuzjoni, hekk kif iddeterminat minn evalwazzjoni magħmula minn Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC), kif ukoll endpoints sekondarji li jinkludu kemm damet ir-remissjoni (DOR) u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu CR jew CRi b'marda ta' residwu minimu (MRD) ta' <0.01% b'ċitometrija tal-fluss (MRD-negattiva). Ara Tabella 4 għar-rizultati dwar l-effikaċja minn dan l-istudju. L-ORR kienet konsistenti fost is-sottogrupperi kollha. Tmien pazjenti (10.1%) li kisbu CR/CRi wara l-infuzjoni ta' Kymriah kellhom trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici waqt il-perjodu ta' remissjoni li minnhom 6 mill-pazjenti (7.6%) ipprocedew għal trapjant fl-ewwel 6 xhur wara l-infuzjoni waqt li kienu f'remissjoni.. Kymriah ingħata f'ċentru kkwalifikat għat-trattament b'Kymriah f'qafas ta' *inpatient* u *outpatient*.

Tabella 4 Studju B2202: Riżultati dwar l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL) b'rikaduta/refrattorja taċ-ċellula B

Endpoint primarju	Pazjenti msieħba N=97	Pazjenti mogħtija l-infużjoni N=79
Rata ta' remissjoni shiħa (ORR)^{1,2}, n (%) 95% CI	65 (67.0) (56.7, 76.2) p<0.0001	65 (82.3) (72.1, 90.0) p<0.0001
CR ³ , n (%)	49 (50.5)	49 (62.0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16.5)	16 (20.3)
Endpoint sekondarju ewlieni	N=97	N=79
CR jew CRi b'mudullun b'MRD negattiva ^{5,6} , n (%) 95% CI	64 (66.0) (55.7, 75.3) p<0.0001	64 (81.0) (70.6, 89.0) p<0.0001
Dewmien tar-remissjoni (DOR)⁷	N=65	N=65
Probabbiltà f' % ta' episodji ħielsa f' 12-il xahar	66.3	66.3
Probabbiltà f' % ta' episodji ħielsa f' 18-il xahar	66.3	66.3
Medjan (xhur) (95% CI)	Mhux milħuqa (20.0, NE ⁹)	Mhux milħuqa (20.0, NE)
Endpoint sekondarju iehor	N=97	N=79
Sopravivenza globali (OS)⁸		
Probabbiltà f' % ta' sopravivenza f' 6 xhur	69.8	76.4
Probabbiltà f' % ta' sopravivenza fi 12-il xahar	56.9	66.3
Medjan (xhur) (95% CI)	Mhux milħuqa (19.4, NE)	Mhux milħuqa (28.2, NE)
¹	Ħtieġa li l-qagħda ta' remissjoni tinżamm għal mill-inqas 28 jum mingħajr evidenza klinika ta' rikaduta.	
²	Valur-p nominali bl-eżatt fuq naha waħda fuq H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20%	
³	CR (remissjoni shiħa) kienet iddefinita bhala <5% ta' ċelluli mhux maturi fil-mudullun, iċ-ċirkolazzjoni taċ-ċelluli mhux maturi fid-demmm għandha tkun ta' <1%, ebda evidenza ta' mard ekstramedullari, u rkupru shiħ tal-għadd tad-demmm periferali (platelets >100 000/μL u l-għadd assolut ta' newtrofili [ANC] >1 000/μL) mingħajr trasfużjoni tad-demmm.	
⁴	Is-CRi (remissjoni shiħa b'irkupru mhux komplut tad-demmm shiħ) kienet iddefinita bhala <5% ta' ċelluli mhux maturi fil-mudullun, splużjonijiet ċirkulatorji fid-demmm għandhom ikunu <1%, ebda evidenza ta' mard ekstramedullari, u mingħajr irkupru shiħ tal-għadd tad-demmm shiħ periferali bi trasfużjoni jew le tad-demmm.	
⁵	L-MRD (marda ta' residwu minimu) negattiva kienet iddefinita bhala MRD permezz taċ-ċitometrija tal-fluss ta' <0.01%.	
⁶	Valur-p nominali bl-eżatt fuq naha waħda fuq H0: Ir-rata ta' remissjoni tal-MRD negattiva ta' ≤15% vs. Ha: >15%.	
⁷	Id-DOR kien iddefinit bhala ż-żmien minn meta feġġew is-CR jew is-CRi sar-rikaduta jew sal-mewt minħabba indikazzjoni eżistenti, skont liema tiġi l-ewwel (N=65).	
⁸	L-OS kienet iddefinita bhala ż-żmien mid-data tal-infużjoni ta' Kymriah sad-data tal-mewt minħabba kwalunkwe kawża għall-pazjenti mogħtija l-infużjoni u ż-żmien mid-data ta' shubija sad-data tal-mewt minħabba kwalunkwe kawża għall-pazjenti msieħba.	
⁹	Mhux stimabbli	

Saret evalwazzjoni b'rabta mas-saħħa u l-kwalità tal-ħajja (HRQoL) permezz tal-kwestjonarji PedsQL u EQ-5D mimlija minn pazjenti ta' 8 snin u aktar (n=61). Fost il-pazjenti li wiegħbu (n=51), il-bidla medja (SD) mil-linja bażi fl-iskor totali ta' PedsQL kienet ta' 13.1 (13.45) fit-3et xahar, 15.4 (16.81) fis-6t xahar u 25.0 (19.09) fit-12-il xahar, u l-bidla medja (SD) mil-linja bażi fl-iskor ta' EQ-5D VAS kienet ta' 16.0 (16.45) fit-3et xahar, 15.3 (18.33) fis-6t xahar u 21.7 (17.14) fit-12-il xahar, li juri b'mod ġenerali titjib sinjifikanti klinikament fl-HRQoL wara l-infuzjoni ta' Kymriah.

L-istudju ta' sostenn B2205J (ENSIGN) kien studju multicentriku b'fergħa waħda tal-fażi II f'pazjenti pedjatriċi u żgħażaġh b'ALL taċ-ċelluli B r/r. L-istudju kellu disinn tal-istudju simili u rreġistra popolazzjonijiet ta' pazjenti komparabbli bħall-istudju pivotali B2202. Id-differenza ewlenija bejn iż-żewġ studji kienet id-definizzjoni tal-punt finali primarju tal-effikaċja ORR, li kienet imkejla fi żmien 6 xhur wara l-infuzjoni ta' Kymriah fl-istudju B2205J imqabbel ma' 3 xhur fl-istudju pivotali. Minn 75 pazjent li rreġistraw, 64 irċevew infużjoni ta' Kymriah; għal 5 pazjenti (6.7%), Kymriah ma setax jiġi manifatturat u 6 pazjenti (8.0%) mietu waqt li kienu qed jistennew il-manifattura ta' Kymriah fl-istudju kliniku. Id-dewmien medjan tas-segwitu tal-istudju ddefinit bħala ż-żmien mill-infużjoni ta' Kymriah sad-data tat-tlestija jew tat-twaqqif tas-segwitu qabel id-data limitu fl-analiżi finali kien ta' 12.2 xhur (medda: 0.4-49.3). Iż-żmien medjan mill-infużjoni ta' Kymriah sad-data limitu kien ta' 31.7 xhur (medda: 17.6-56.0).

Fost il-pazjenti li nġhataw infużjoni, l-età medjana kienet ta' 12.5 snin (medda: 3 sa 25), 34 (53.1%) kienu nisa u 30 (46.9%) kienu rġiel, 10.9% kellhom marda refrattorja primarja, 89.1% kellhom rikaduta tal-marda, u 43.7% tal-pazjenti kellhom mill-inqas trapjant wiehed preċedenti ta' ċelluli staminali ematopojetici. Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili fil-pazjenti li rreġistraw fir-rigward tal-età (età medjana 13.0 sena, medda: 3 sa 25), is-sess (46.7% kienu nisa u 53.3% kienu rġiel), ir-refrattorjetà primarja (10.7%), u storja preċedenti ta' trapjant (42.7%). Il-maġġoranza tal-pazjenti mogħtija infużjoni (57/64, 89.1%) irċevew kimoterapija tranżitorja waqt li stennew għal Kymriah. Total ta' 60 minn 64 pazjent (93.8%) li rċevew infużjoni ta' Kymriah irċevew ukoll kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti wara r-registrazzjoni u qabel infużjoni ta' doża waħda ta' Kymriah.

L-effikaċja kienet stabbilita permezz tal-punt finali primarju tal-ORR, li kien jinkludi l-aħjar rispons globali bħala CR jew CRi li nżammu għal mill-inqas 28 jum fi żmien 6 xhur wara l-infużjoni, kif determinat minn valutazzjoni tal-IRC, kif ukoll punti finali sekondarji li jinkludu d-DOR, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu CR jew CRi bi stat tal-marda negattiv għal MRD, u OS. Fost il-pazjenti mogħtija infużjoni, l-ORR ntweriet f'45 pazjent (70.3%, CR ta' 59.4% u CRi ta' 10.9%). CR/CRi b'mudullun tal-ghadam negattiv għal MRD kienu rrapportati fi 43 pazjent (67.2%). Id-DOR medjan ma ntlahaqx u l-probabbiltà ta' ebda avveniment fit-12-il xahar kienet ta' 70.5%. Il-probabbiltà ta' sopravivenza f'24 xahar kienet ta' 54.7%, u l-OS medjana kienet stmata bħala 29.9 xhur (CI ta' 95%: 15.1, 42.4). Ir-riżultati tal-OS kienu kkonfermeti f'analiżi aġġornata tal-OS (jiġifieri OS medjana ta' 29.9 xhur [CI ta' 95%: 15.2, NE] bi probabbiltà ta' sopravivenza ta' 57.6% f'24 xahar; b'segwitu medjan għall-OS ta' 25.9 xhur), li kienet tinkludi pazjenti li għaddew għal studju ta' segwitu fit-tul separat. Seba' pazjenti (10.9%) li kisbu CR/CRi wara infużjoni ta' Kymriah ipproċedew għal trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici waqt remissjoni matul l-istudju, li minnhom 5 mill-pazjenti (7.8%) ipproċedew għal trapjant fi żmien l-ewwel 6 xhur wara l-infużjoni. Ir-riżultati tal-effikaċja rrapportati għall-pazjenti registrati (n=75) juru ORR ta' 60.0% (CR ta' 50.7% u CRi ta' 9.3%; 57.3% b'mudullun tal-ghadam negattiv għal MRD). Is-sopravivenza globali rrapportata fil-popolazzjoni li rreġistraw għall-istudju hija skont il-popolazzjoni mogħtija infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma deheru ebda differenzi fl-effikaċja u s-sigurtà bejn sottogruppi ta' etajiet differenti.

Pazjenti b'lewkimija tas-CNS attiva

Minn erba' pazjenti b'lewkimija tas-CNS attiva (i.e. CNS-3) inkluzi fl-istudju B2101J, tlieta esperjenzaw sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (Grad 2-4) u anormalitajiet newroloġiċi tranzitorji (Grad 1-3) li għaddew fi żmien xahar sa 3 xhur mill-infużjoni. Pazjent wiehed miet minhabba l-progress tal-marda u l-bqija tat-tliet pazjenti kisbu CR jew CRi u baqgħu ħajjin bejn sena u nofs u sentejn wara l-infużjoni.

Limfoma kbira mifruxa taċ-ċellula B (DLBCL)

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament b'Kymriah fost pazjenti adulti b'limfoma kbira mifruxa taċ-ċellula B (DLBCL) b'rikaduta jew refrattorja (r/r) li ngħataw ≥ 2 linji ta' kimoterapija, li kienet tinkludi rituximab u anthracycline, jew li kellhom rikaduta wara trapjant taċ-ċellula staminali awtologa ematopoetika (HSCT), kienu evalwati fi studju open-label, pivotali fost grupp wiehed ta' pazjenti. Pazjenti b'limfoma b'ammont għoli taċ-ċellula T/ b'ammont għoli taċ-ċellula B istjoċitojdi (THRBCL), b'limfoma kutanja primarja b'ammont għoli taċ-ċellula B, b'limfoma medjastinali primarja taċ-ċellula B (PMBCL), b'DLBCL pożittiva għal EBV tal-anzjani, bit-trasformazzjoni skont Richter, u bil-limfoma Burkitt ma ddaħħlux fl-istudju CC201.

L-istudju pivotali C2201 (JULIET) hu studju f'fażi II, multiċentriku fost grupp wiehed ta' pazjenti lkoll pazjenti adulti b'DLBCL b'rikaduta jew refrattorja. Mill-167 pazjent imsieħba, 115-il pazjent ingħataw infużjoni ta' Kymriah. Madwar 31% tal-pazjenti twaqqfu mill-istudju qabel ma ngħataw l-infużjoni ta' Kymriah. Għal 13-il pazjent (8%) Kymriah ma setax jinħadem. Raġunijiet oħrajn għala twaqqfu għal kollox qabel l-infużjoni ta' Kymriah kienu mewt (n=16; 10%), deċiżjoni tat-tabib/progressjoni tal-marda primarja (n=16; 10%), deċiżjoni tal-pazjent (n=2; 1%), devjazzjoni mill-protokoll (n=1; 1%) jew episodji avversi (n=4; 2%) huma u jistennew sabiex jinħadem Kymriah waqt l-istudju kliniku. Id-dewmien medjan tas-segwitu tal-istudju ddefinit bħala ż-żmien mill-infużjoni ta' Kymriah sad-data tat-tlestija jew twaqqif tas-segwitu qabel id-data limitu kien ta' 7.7 xhur (medda: 0.4-50.0). Iż-żmien medjan mill-infużjoni ta' Kymriah sad-data limitu kien ta' 40.3 xhur (medda: 24.0-52.6). L-istudju għadu għaddej.

It-tagħrif ewlieni fil-linja bażi għall-pazjenti msieħba u mogħtija l-infużjoni qed jidher f'Tabella 5. Il-pazjenti kollha kellhom materjal bażiku ta' lewkaferenzi miġbur u krijopreservat qabel ma ssieħbu fl-istudju jew waqtu. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (103/115, 90%) ingħataw terapija ta' tranżizzjoni għall-istabilizzazzjoni tal-marda. It-tip u d-dewmien tat-terapija ta' tranżizzjoni thallew fid-diskrezzjoni tat-tabib. 107/115-il pazjent (93%) ingħataw kimoterapija ta' limfodeplezzjoni qabel l-infużjoni ta' Kymriah. Kymriah ingħata bħala doża waħda ($0.6-6.0 \times 10^8$ ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR) ta' infużjoni fil-vina f'ċentru kkwalifikat għat-trattament b'Kymriah f'qafas ta' *inpatient* u *outpatient*.

Tabella 5 Studju C2201: Taghrif fil-linja bazi fost il-popolazzjoni ta' pazjenti msiehba u moghtija l-infuzjoni

	Imsiehba N=167 n (%)	Moghtija l-infuzjoni N=115 n (%)
Età (snin)		
Medja (devjazzjoni standard)	56 (12.9)	54 (13.1)
Medjan (minimu – massimu)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Kategorija tal-età (snin) - n (%)		
<65 sena	120 (71.9)	89 (77.4)
≥65 sena	47 (28.1)	26 (22.6)
Sess - n (%)		
Ragel	105 (62.9)	71 (61.7)
Mara	62 (37.1)	44 (38.3)
Qabel it-trapjant taç-ċellula steminali ematopoetika (SCT) - n (%)		
Le	93 (55.7)	59 (51.3)
Iva	74 (44.3)	56 (48.7)
Marda fi stadju III/IV mas-shubija fl-istudju - n (%)		
Le	36 (21.6)	27 (23.5)
Iva	131 (78.4)	88 (76.5)
Ghadd ta' linji ta' terapija antineoplastika moghtija qabel – n (%)		
1	6 (3.6)	5 (4.3)
2	73 (43.7)	51 (44.3)
3	52 (31.1)	36 (31.3)
≥4	36 (21.6)	23 (20.0)
Qaghda tal-marda – n (%)		
Refrattorja sal-aħħar linja ta' terapija	98 (58.7)	63 (54.8)
Rikaduta sal-aħħar linja ta' terapija	69 (41.3)	52 (45.2)

L-effikaċja ta' Kymriah kienet evalwata permezz ta' endpoint primarju tal-aħjar rata ta' rispons shiħ (ORR), li kienet tinkudi rispons shiħ (CR) u rispons parzjali (PR) kif iddeterminat minn evalwazzjoni tal-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC) kif ukoll fuq endpoints sekondarji li jinkludu kemm dam ir-rispons (Tabella 6).

Tabella 6 Studju C2201: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti adulti b'limfoma kbira mifruxa taċ-ċellula B (DLBCL) wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

	Pazjenti msiehba N=167	Pazjenti mogħtija l- infużjoni N=115
Endpoint primarju¹	N=147	N=99
Rata ta' rispons shiħ (ORR) (CR+PR)², n (%) 95% CI	54 (36.7) (28.9, 45.1)	54 (54.5) (44.2, 64.6)
CR, n (%)	41 (27.9)	41 (41.4)
PR, n (%)	13 (8.8)	13 (13.1)
Rispons fit-3et xahar	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27.2)	40 (40.4)
CR (%)	34 (23.1)	34 (34.3)
Rispons fis-6t xahar	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23.1)	34 (34.3)
CR (%)	31 (21.1)	31 (31.3)
Dewmien tar-rispons (DOR)³	N=54	N=54
Medjan (xhur) (95% CI)	Mhux milhuqa (10.0, NE ⁵)	Mhux milhuqa (10.0, NE ⁵)
Probabbiltà f'%' ta' rikaduta hielsa f' 12-il xahar	63.4	63.4
Probabbiltà f'%' ta' rikaduta hielsa f' 18-il xahar	63.4	63.4
Probabbiltà f'%' ta' rikaduta hielsa f' 24 xahar	60.8	60.8
Probabbiltà f'%' ta' rikaduta hielsa f' 30 xahar	60.8	60.8
Endpoints sekondarji ohra	N=167	N=115
Sopravivenza globali (OS)⁴		
Probabbiltà f'%' ta' sopravivenza f' 12-il xahar	41.0	48.2
Probabbiltà f'%' ta' sopravivenza f' 24 xahar	33.3	40.4
Probabbiltà f'%' ta' sopravivenza f' 36 xahar	29.0	36.2
Medjan (xhur) (95% CI)	8.2 (5.8, 11.7)	11.1 (6.6, 23.9)
¹	L-endpoint primarju kien analizzat fuq il-pazjenti kollha li l-Kymriah tagħhom kien immanifatturat fil-faċilità ta' Novartis fl-Istati Uniti.	
²	L-ORR hi l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-aħjar rispons shiħ (BOR) ta' CR jew PR skont il-kriterji ta' rispons Lugano (Cheson 2014); pazjenti li ma nġhatawx l-infużjoni nġhataw BOR=Mhux magħruf (i.e. ma rrispondewx).	
³	Id-DOR kien iddefinit bħala ż-żmien mill-kisba ta' CR jew PR sar-rikaduta jew il-mewt minhabba DLBCL, skont liema jiġi l-ewwel.	
⁴	L-OS kienet iddefinita bħala ż-żmien mid-data tal-infużjoni ta' Kymriah sad-data tal-mewt minhabba kwalunkwe kawża fuq FAS (N=115) u ż-żmien mid-data ta' shubija sad-data tal-mewt minhabba kwalunkwe kawża għall-pazjenti msiehba (N=167).	
⁵	Mhux stimabbli.	

Fost l-41 pazjent li kisbu CR, 16-il pazjent inizjalment kellhom rispons globali għall-marda ta' PR li maż-żmien tjeib għal CR; il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (13/16) kisbu konverżjoni minn PR għal CR fi żmien 6 xhur wara l-infużjoni ta' tisagenlecleucel. L-ORR kienet konsistenti fis-sottogruppi.

Limfoma folliculari (FL)

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament b'Kymriah f'pazjenti adulti b'limfoma folliculari (FL) b'rikaduta jew refrattorja (r/r) kienu evalwati fi studju open label, multiċentriku, bi grupp wiehed, f'fażi II (E2202, N=97).

L-istudju pivotali E2202 (ELARA) kien jinkludi pazjenti li kellhom episodji refrattorji jew b'rikaduta fi żmien 6 xhur wara li temmew it-tieni jew l-aħħar linja ta' terapija sistemika (inkluż antikorp anti-CD20 u aġent alkilanti), li kellhom rikaduta matul, jew waqt, is-6 xhur wara li temmew terapija ta' manutenzjoni bl-antikorpi anti-CD20 wara mill-inqas żewġ linji ta' terapija, jew kellhom rikaduta wara trapjant taċ-ċellula staminali awtologa ematopoetika (HSCT). L-istudju eskluda pazjenti b'infezzjonijiet attivi jew serji, limfoma trasformata jew limfomi aggressivi oħrajn, inkluż pazjenti b'FL fi Grad 3b, dawk li kienu rċevew minn qabel HSCT alloġenika, jew li kellhom marda bis-sehem ta' CNS attiv.

Mit-98 pazjent li ssieħbu u kellhom lewkofereżi, 97pazjent rċevew infużjoni b'Kymriah. Pazjent wiehed kiseb rispons shiħ qabel l-infużjoni li kien attribwit għall-aħħar linja ta' terapija li kellhom qabel u li ssussegwentament twaqqfu mill-istudju minhabba deċiżjoni tat-tabib qabel ma nġhatat l-infużjoni. Il-pazjenti kollha ngabruhom il-prodotti ta' lewkofereżi u krijopriservati qabel jew waqt li ssieħbu fl-istudju. Kymriah twassal lill-pazjenti kollha msieħba. Id-dewmien medjan tas-segwitu tal-istudju ddefinit bhala ż-żmien mill-infużjoni ta' Kymriah sad-data tat-tlestija jew twaqqif tas-segwitu qabel id-data limitu kien ta' 18.6 xhur (medda: 1.8-29.9). Iż-żmien medjan mill-infużjoni ta' Kymriah sad-data limitu kien ta' 20.8 xhur (medda: 14.4-29.9). L-istudju għadu għaddej.

Mis-97 pazjent mogħtija infużjoni b'Kymriah, 94 pazjent kellhom il-marda mkejla fil-linja bażi skont l-Independent Review Committee (IRC) u huma inklużi fis-sett tal-analiżi tal-effikaċja (EAS).

F'Tabella 7 hemm informazzjoni ewlenija fil-linja bażi dwar il-grupp imsieħeb u l-EAS. Madwar nofs il-pazjenti (44/94; 47%) irċevew terapija ta' tranżizzjoni b'risq l-istabbiltà tal-marda bejn lewkafereżi u l-għoti ta' Kymriah u l-pazjenti kollha rċevew kimoterapija ta' limfodeplezzjoni. Fil-każ tal-pazjenti kollha mogħtija l-infużjoni, Kymriah inġhata bhala doża singola permezz ta' infużjoni fil-vina f'ċentru ta' trattament ikkwalifikat f'qafas ta' inpatient jew outpatient (18%).

Tabella 7 Studju E2202: Taghrif fil-linja baži għall-popolazzjonijiet ta' pazjenti msiehba u b'EAS

	Pazjenti msiehba N=98 n (%)	Pazjenti b'EAS* N=94 n (%)
Età (snin)		
Medja (devjazzjoni standard)	56.5 (10.34)	56.4 (10.54)
Medjana (minima – massima)	57.5 (29-73)	57.0 (29-73)
Kategorija tal-età (snin) – n (%)		
<65 sena	74 (75.5)	70 (74.5)
≥65 sena	24 (24.5)	24 (25.5)
Sess – n (%)		
Irgiel	65 (66.3)	64 (68.1)
Nisa	33 (33.7)	30 (31.9)
Marda fi stadju III/IV mas-shubija fl-istudju – n (%)	84 (85.7)	81 (86.2)
Punteġġ FLIPI għoli¹ – n (%)	59 (60.2)	57 (60.6)
Marda voluminuża fil-linja baži² – n (%)	62 (63.3)	61 (64.9)
Numru ta' linji minn qabel ta' terapija antineoplastika – n (%)		
2	24 (24.5)	24 (25.5)
3	21 (21.4)	19 (20.2)
4	25 (25.5)	24 (25.5)
≥5	28 (28.6)	27 (28.7)
Medjana (minimu – massimu)	4.0 (2.0 -13.0)	4.0 (2.0 - 13.0)
Qagħda tal-marda – n (%)		
Refrattorja sal-aħħar linja ta' terapija	76 (77.6)	74 (78.7)
B'rikaduta sal-aħħar linja ta' terapija	17 (17.3)	17 (18.1)
Refrattorja doppjament³ – n (%)	67 (68.4)	65 (69.1)
Progressjoni tal-marda fi żmien 24 xahar (POD24)⁴ – n (%)	61 (62.2)	61 (64.9)
Trapjant minn qabel taç-ċellula staminali ematopoetika (HSCT) – n (%)	36 (36.7)	35 (37.2)
Inibitur PI3K minn qabel – n (%)	21 (21.4)	19 (20.2)
<p>* Pazjenti mogħtija l-infuzjoni li kellhom marda li tista' titkejjel fil-linja baži skont l-Independent Review Committee (IRC) u huma inkluzi fis-sett ta' analiżi tal-effikaċja.</p> <p>¹ FLIPI jinkludi 5 fatturi pronjostiċi kkattegorizzati; FLIPI = ammont sħiħ (bil-fattur pronjostiku = 'Iva'); Baxx: 0-1 kriterju milhuq; intermedju: 2 kriterji milhuqa; għoli: 3 jew aktar milhuq.</p> <p>² Marda voluminuża mfissra skont IRC bħala immaġini li turi kwalunkwe massa tumurali nodali jew ekstranodali b'dijametru ta' daqs >7 ċm jew li tinvolvi mill-inqas 3 siti nodali, kull wieħed b'dijametru ta' >3 ċm.</p> <p>³ Refrattorja doppja titfisser bħala pazjenti li ma rnexxilhomx jirrispondu jew li kellhom rikaduta fi żmien 6 xhur wara t-terapija b'anti-CD20 u b'agenti alkalanti, ta' kwalunkwe reġim.</p> <p>⁴ POD24: suġġetti b'refrattorja primarja jew li esperjenzaw progressjoni tal-marda fi żmien 24 siegħa mit-tnedija tal-ewwel linja ta' trattament li fih anti-CD20mAb.</p>		

L-effikaċja kienet evalwata permezz tal-endpoint primarju tar-rata ta' rispons komplut (CRR), irregiſtrat mill-infużjoni sa meta l-marda bdiet tipprogressa jew sat-tneċċija ta' terapija ġdida. Is-CRR kien iddeterminat mill-ICR skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni ta' Lugano (Cheson 2014). L-endpoints sekondarji kienu jinkludu r-rata ta' rispons shih (ORR), id-dewmien tar-rispons (DOR), is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS), sopravivenza shiha (OS). Iż-żmien medjan mis-shubija sal-infużjoni kien ta' 46 jum (medda: 23 sa 127). L-ewwel evalwazzjoni tal-marda kienet skedata sabiex titwettaq fit-3 xahar wara l-infużjoni.

Tabella 8 Studju E2202: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL) b'rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija

	Pazjenti msiehba N=98	Pazjenti b'EAS* N=94
Rata ta' rispons komplut (CRR)¹, skont IRC n (%) 95% CI	67 (68.4) (58.2, 77.4)	65 (69.1) (58.8, 78.3)
Rata ta' rispons shih (ORR)², skont IRC n (%)	84 (85.7)	81 (86.2)
Dewmien tar-rispons (DOR)³, skont IRC	N=84	N=81
Medjana (xhur) (95% CI)	NE (20.9, NE)	NE (15.6, NE)
Probabbiltà f' % ta' nuqqas ta' episodji f'9 xhur (95% CI)	75.9 (64.8, 83.9)	76.2 (64.9, 84.3)
CI=Intervall ta' kunfidenza, NE=Mhux stimabbli		
* Pazjenti mogħtija l-infużjoni li kellhom il-marda mkejla fil-linja bażi skont l-Independent Review Committee (IRC) u huma inklużi fis-sett tal-analiżi tal-effikaċja.		
¹ L-endpoint primarju kien is-CRR skont l-IRC abbażi tal-kriterji ta' rispons ta' Lugano (Cheson 2014) u ddefinit bhala l-proporzjon ta' pazjenti bl-aħjar rispons shih (BOR) ta' rispons komplut (CR). Pazjent li ma ngħatax infużjoni tqies bhala pazjent li ma rrispondiex.		
² L-ORR kien iddefinit bhala l-proporzjon ta' pazjenti b'BOR tas-CR jew b'rispons parzjali (PR). Pazjent li ma ngħatax infużjoni tqies bhala pazjent li ma rrispondiex.		
³ Id-DOR kien iddefinit bhala ż-żmien mill-kisba ta' CR jew PR sar-rikaduta jew il-mewt minhabba FL, skont liema jiġi l-ewwel.		

Dawk kollha li rrispondew kisbu l-ewwel rispons tagħhom (CR jew PR) malli saret l-ewwel valutazzjoni tal-marda wara li ngħataw l-infużjoni, wara 3 xhur. Mill-65 pazjent li eventwalment kisbu CR, 15-il pazjent (16%) għall-ewwel kellhom PR. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti għaddew minn PR għal CR fi żmien 6 xhur wara l-infużjoni. L-ebda pazjent li ngħata infużjoni ta' Kymriah ma kellu trapjant waqt ir-rispons (CR jew PR).

Il-probabbiltà li pazjent jibqa' juri rispons (DOR) għal ≥ 9 xhur kienet ta' 76% (95% CI: 64.9, 84.3), filwaqt li l-probabbiltà li pazjent li rċieva CR jibqa' juri rispons għal ≥ 9 xhur kienet ta' 87% (95% CI: 75.6, 93.3).

Analiżi tas-sottogrupp uriet CRR ġeneralment konsistenti fost is-sottogrupperi kollha, fosthom is-sottogrupperi li ġejjin li kellhom pronjożi ta' riskju għoli: punteġġ għoli ta' FLIPI (CRR ta' 63%), qabel HSCT (CRR ta' 66%), POD24 (CRR ta' 59%), u reazzjoni refrattorja doppja (CRR ta' 66%).

Popolazzjonijiet speċjali

M'hemmx biżżejjed data li tiddetermina jekk hemmx xi differenzi fl-effikaċja u s-sigurtà bejn sottogrupperi ta' etajiet differenti, minkejja li l-esperjenza dwar il-benefiċċju u s-sigurtà f'pazjenti anzjani b'DLBCL u FL li għandhom aktar minn 65 sena (23% u 24.7% tal-popolazzjoni fl-istudju għal DLBCL u FL, rispettivament) kienu komparabbli mal-popolazzjoni shiha.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju B2401

Twettaq studju ta' osservazzjoni (B2401) biex tingabar dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul f'pazjenti mogħtija tisagenlecleucel b'infużjoni mir-registri tas-Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) u mill-European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). L-istudju kien jinkludi 617-il pazjent (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pedjatriċi u żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B b'r/r fil-mument sad-data limitu. Il-manifattura ta' Kymriah għal pazjenti taħt it-3 snin u b'piż baxx kienet vijabbli; 43 pazjent (CIBMTR: 40. EBMT: 3) kellhom anqas minn 3 snin fil-mument tal-infużjoni. Iż-żmien medjan mill-infużjoni ta' Kymriah sad-dejta tad-data limitu tal-pazjenti pedjatriċi u żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B b'r/r kien ta' 11.8 xhur għal CIBMTR u ta' 9.0 xhur għal EBMT.

Fost il-pazjenti li għandhom taħt it-3 snin inklużi fis-sett tal-effikaċja (n=33), kienet irrappurtata CR (inkluż CRi) bħala BOR fost 26 pazjent (78.8%) (95% CI: 61.1, 91.0) u fost il-15-il pazjent kollha f'CR (inkluż CRi) u skont id-dejta MRD irrappurtata kienu negattivi għal MRD matul il-visti sussegwenti. Ir-rata stmata ta' DOR f'xahar 12 kienet ta' 62.7% (95% CI: 35.0, 81.3).

L-esperjenza sħiħa dwar is-sigurtà f'pazjenti taħt it-3 snin b'ALL taċ-ċellula B b'r/r kienet ġeneralment konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tisagenlecleucel.

Studju C2202

Sar studju f'fażi II dwar tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) fost 33 pazjent mogħtija infużjoni b'limfoma mhux-Hodgkin (NHL) rikaduta jew refrattorja taċ-ċellula B matura fost tfal u adulti żgħażaġh. Minn dawn it-33 pazjent mogħtija l-infużjoni b'tisagenlecleucel, 28 pazjent (24 pazjent, li għandhom bejn 3 u 17-il sena u 4 pazjenti, li għandhom bejn 20 u 22 sena) kellhom marda li tista' titkejjel qabel l-infużjoni u huma inklużi fis-sett ta' analiżi dwar l-effikaċja (EAS).

L-EAS kien jinkludi pazjenti b'limfoma Burkitt (n=15), limfoma mifruxa taċ-ċellula B kbira (n=8), limfoma medjastinali primarja taċ-ċellula B (n=3), limfoma f'żona griża (n=1) u limfoma bi grad għoli b'riarranġamenti MYC u BCL2 (n=1). Fost dawn il-pazjenti, l-età medjana kienet ta' 14.0 snin (firxa: 3 sa 22), 9 (32.1%) kienu nisa u 19 (67.9%) kienu rġiel. In-numru medjan ta' linji ta' terapija mogħtija qabel kien 1 (firxa: 1-3), 17.9% tal-pazjenti kien sarilhom trapjant wiehed taċ-ċellula staminali ematopoietika. Il-pazjenti kollha ħlief wiehed (96.4%) ingħataw kemoterapija tranżitorja waqt li qed jistennew tisagenlecleucel. Il-pazjenti ngħataw id-doża approvata ta' tisagenlecleucel indikata għall-pazjenti pedjatriċi b'ALL.

Ir-riżultati fl-EAS urew ORR ta' 32.1% (95% CI: 15.9, 52.4), b'CR ta' 7.1%. Analizi tas-sottogrupp indikat ORR aktar baxx f'pazjenti b'limfoma Burkitt (20%, 95% CI 4.3, 48.1) imqabbla ma' pazjenti b'limfoma mifruxa taċ-ċellula B kbira (37.5%, 95% CI: 8.5, 75.5) jew b'dijanjosji oħra inkluża fl-istudju (60.0%, 95% CI: 14.7, 94.7).

L-esperjenza globali dwar is-sigurtà fost pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'CD19+ b'NHL b'r/r taċ-ċellula B matura mogħtija infużjoni b'tisagenlecleucel fl-Istudju C2202 kienet konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tisagenlecleucel. Ma dehrux sinjali ġodda ta' sigurtà.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Kymriah f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-limfoma limfoblastika taċ-ċellula B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara l-infuzjoni ta' Kymriah f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL b'r/r taċ-ċellula B, pazjenti b'DLBCL b'r/r u b'FL b'r/r, tisagenlecleucel wera b'mod tipiku espansjoni mgħaġġla inizzjali segwita bi tnaqqis bi-esponenzjonali aktar kajman. Varjabbiltà għolja bejn suġġett u iehor kienet assoċjata mal-metriċi ta' espożizzjoni *in vivo* (AUC_{0-28d} and C_{max}) fost l-indikazzjonijiet kollha.

Kinetika ċellulari f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B

Sommarju tal-parametri tal-kinetika ċellulari ta' tisagenlecleucel f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B jinsab f'Tabella 9 hawn taht. L-espansjoni massima (C_{max}) kienet ta' madwar 1.6 drabi oġhla fil-pazjenti b'CR/CRi (n=103) imqabbla mal-pazjenti li ma kellhomx rispons (NR) (n=10) kif imkejjejl bi qPCR. Kienu osservati dewmien u tnaqqis fl-espansjoni f'pazjenti b'NR meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom CR/CRi.

Tabella 9 Il-parametri tal-kinetika ċellulari ta' tisagenlecleucel fost pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL b'r/r taċ-ċellula B (Studji B2202 u B2205J)

Parametru	Sommarju tal-istatistiċi	Pazjenti li rrispondew (CR/CRi) N=105	Pazjenti li ma rrispondewx (NR) N=12
C _{max} (kopji/μg)	Medja ġeometrika (CV%), n	35 300 (154.0), 103	21 900 (80.7), 10
T _{max} [‡] (jum)	Medjan [min;max], n	9.83 [5.70;27.8], 103	20.1 [12.6;62.7], 10
AUC _{0-28d} (kopji/μg*jum)	Medja ġeometrika (CV%), n	309 000 (178.1), 103	232 000 (104.5), 8
T _½ (jum)	Medja ġeometrika (CV%), n	25.2 (307.8), 71	3.80 (182.4), 4
T _{last} (jum)	Medjan [min;max], n	166 [20.9; 916], 103	28.8 [26.7; 742], 9

Kinetika ċellulari f'pazjenti adulti b'DLBCL

Sommarju tal-parametri tal-kinetika ċellulari ta' tisagenlecleucel f'pazjenti b'DLBCL jinsab f'Tabella 10 hawn taht.

Tabella 10 Il-parametri tal-kinetika ċellulari ta' tisagenlecleucel f'pazjenti b'DLBCL

Parametru	Sommarju tal-istatistiċi	Pazjenti li rrispondew (CR u PR) N=43	Pazjenti li ma rrispondewx (SD/PD/Mhux magħruf) N=72
C _{max} (kopji/μg)	Medja ġeometrika (CV%), n	5 840 (254.3), 43	5 460 (326.89), 65
T _{max} (jum)	Medjan [min;max], n	9.00 [5.78; 19.8], 35	8.84 [3.04; 27.7], 65
AUC _{0-28d} (kopji/μg*jum)	Medja ġeometrika (CV%), n	61 200 (177.7), 40	67 ,000 (275.2), 56
T _½ (jum)	Medja ġeometrika (CV%), n	129 (199.2), 33	14.7 (147.1), 44
T _{last}	Medjan [min;max], n	551 [17.1; 1030], 43	61.4 [19.8; 685], 56

Kinetika ċellulari f'pazjenti adulti b'FL

Sommarju tal-parametri tal-kinetika ċellulari ta' tisagenlecleucel f'pazjenti b'FL skont BOR jinsab f'Tabella 11 hawn taħt.

Il-medja ġeometrika tal-valur tal-AUC_{0-28d} ta' dawk li rrispondew kienet 2.9 drabi oghla imqabbel ma' dawk li ma rrispondewx, filwaqt li l-medja ġeometrika tal-valur tas-C_{max} kienet ta' 2.1 drabi oghla f'dawk li rrispondew imqabbel ma' dawk li ma rrispondewx.

Tabella 11 Il-parametri tal-kinetika ċellulari ta' tisagenlecleucel f'pazjenti b'FLb'r/r

Parametru	Sommarju tal-istatistiċi	Pazjenti li rrispondew (CR u PR) N=81	Pazjenti li ma rrispondewx (SD/PD) N=12
C _{max} (kopji/mikrogrammi)	Medja ġeometrika (CV%), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T _{max} (jum)	Medjana [min;max], n	9.92 [2.62; 28.0], 67	13.0 [7.73; 16.0], 8
AUC _{0-28d} (kopji/mikrogrammi*jum)	Medja ġeometrika (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T _½ (jum)	Medja ġeometrika (CV%), n	43.8 (287), 43	24.4 (180), 6
T _{last} (jum)	Medjana [min;max], n	191 [19.9; 558], 73	107 [18.7; 366], 10

Bijodistribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, intwera li tisagenlecleucel jibqa' preżenti fid-demm u l-mudullun wara sentejn. It-tqassim ta' tisagenlecleucel bejn id-demm u l-mudullun fil-mudullun kien ta' 47.2% ta' dak preżenti fid-demm fit-28 jum filwaqt li fit-3et u s-6t xhur jinfirax bi 68.3% u b'69%, rispettivament (Studji B2202 u B2205J). Tisagenlecleucel jgħaddi wkoll għall-fluwidu ċelebrospinali f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B (Studju B2101J) u jibqa' hemm sa sena.

F'pazjenti adulti b'DLBCL (Studju C2201), tisagenlecleucel baqa' jidher sa 3 snin fid-demm periferali u sa 9 xhur fil-mudullun f'pazjenti li rrispondew b'mod sħiħ. It-tqassim bejn id-demm u l-mudullun fil-mudullun kien ta' kważi 70% ta' dak preżenti fid-demm fit-28 jum u ta' 50% fit-3et xahar kemm fil-pazjenti li rrispondew u dawk li ma rrispondewx.

F'pazjenti adulti b'FL (Studju E2202), tisagenlecleucel baqa' jidher sa 18-il xahar fid-demm periferali u sa 3 xhur fil-mudullun f'pazjenti li rrispondew b'mod sħiħ. It-tqassim bejn id-demm u l-mudullun fil-mudullun kien ta' kważi 54% ta' dak preżenti fid-demm fit-3et xahar kemm fil-pazjenti li rrispondew u dawk li ma rrispondewx.

Eliminazzjoni

Il-profil ta' eliminazzjoni ta' Kymriah jinkludi tnaqqis bi-esponenzjali fid-demm periferali u l-mudullun.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Ma jidhirx li hemm relazzjoni bejn id-doża u l-AUC_{0-28d} jew is-C_{max}.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Id-dijagrammi bil-firxa tal-parametri tal-kinetika ċellulari kontra l-età (22 sa 76 sena f'pazjenti b'DLBCL u 29 sa 73 sena f'pazjenti b'FL) ma wrew l-ebda relazzjoni rilevanti bejn il-parametri tal-kinetika ċellulari (AUC_{0-28d} u C_{max}) mal-età.

Sess

Is-sess ma ġiex identifikat bħala karatteristika sinjifikanti li tinfluwenza l-espansjoni ta' tisagenlecleucel f'pazjenti b'ALL taċ-ċellula B, b'DLBCL u b'FL. Fl-Istudju B2202, kien hemm 43% tal-pazjenti nisa u 57% tal-pazjenti rġiel, fl-Istudju C2201 38% tal-pazjenti nisa u 62% tal-pazjenti rġiel u fl-Istudju E2202 34% tal-pazjenti nisa u 66% tal-pazjenti rġiel li ngħataw Kymriah. Barra minn hekk, fl-Istudju E2202, il-medji ġeometriċi tal-parametri ta' espożizzjoni (C_{max} u AUC_{0-28d}) intwera li kienu 111% u 106% oġhla, rispettivament, f'pazjenti nisa mqabbel ma' pazjenti rġiel. Minkejja l-interpretazzjoni ta' espansjoni f'relazzjoni mas-sess hi diffiċli minħabba l-firxiet komuni u l-varjabbiltà għolja bejn suġġett u ieħor.

Razza/etnicità

Hemm evidenza limitata li r-razza/l-etnicità taffettwa l-espansjoni ta' Kymriah f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL, f'pazjenti b'DLBCL u b'FL. Fl-Istudju B2202 kien hemm 73.4% tal-pazjenti Kawkażiċi, 12.7% tal-pazjenti Ażjatiċi u 13.9% tal-pazjenti ta' etnicità oħra. Fl-Istudju C2201 kien hemm 85% tal-pazjenti Kawkażjatiċi, 9% tal-pazjenti Ażjatiċi, 4% tal-pazjenti Suwed jew Amerikani Afrikani, u 3 pazjenti (3%) ta' razza mhux magħrufa. Fl-Istudju E2202, kien hemm 75% tal-pazjenti Kawkażjatiċi, 13% tal-pazjenti Ażjatiċi, 1% tal-pazjenti Suwed, u 10% ta' razza mhux magħrufa.

Il-piż tal-ġisem

F'pazjenti b'ALL, b'DLBCL u b'FL, fost il-meded differenti ta' piż (ALL: 14.4 sa 137kg; DLBCL: minn 38.4 sa 186.7 kg; FL: 44.3 sa 127.7 kg), id-dijagrammi bil-firxa tal-parametri tal-kinetika ċellulari qPCR kontra l-piż ma wrew l-ebda relazzjoni rilevanti bejn il-parametri tal-kinetika ċellulari mal-piż.

Trapjant li seħħ qabel

It-trapjant li seħħ qabel ma ħalliex impatt fuq l-espansjoni/il-persistenza ta' Kymriah f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh b'ALL taċ-ċellula B, pazjenti adulti b'DLBCL jew adulti b'FL.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Evalwazzjoni dwar is-sigurtà mhux klinika ta' Kymriah indirizzat it-tħassib dwar is-sigurtà b'rabta ma' tkabbir potenzjali mhux ikkontrollat ta' ċelluli taċ-ċelluli T ta' trasduzzjoni *in vitro* u *in vivo* kif ukoll dwar tossiċità b'rabta mal-medicina, il-bijodistribuzzjoni u l-persistenza. Ma kenux identifikati riskji ta' dan it-tip skont dawn l-istudji.

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Testijiet dwar il-ġenotossiċità u studji dwar il-karċinoġeniċità f'animali gerriema mhumieq xierqa sabiex jevalwaw ir-riskju ta' mutaġeniċità ta' inserzjoni għal prodotti terapewtiċi li jimmodifikaw iċ-ċellula ġenetikament. Ma hemmx mudelli xierqa alternattivi oħrajn li jinvolvu animal.

Studji dwar l-espansjoni *in vitro* biċ-ċelluli T pozittivi għal CAR (Kymriah) mingħand donaturi u pazjenti b'saħħithom ma wrew l-ebda evidenza għal trasformazzjoni u/jew immortalizzazzjoni taċ-ċelluli T. Studji *in vivo* fi ġrieden immunokompromessi ma wrewx sinjali ta' tkabbir anormali ta' ċelluli jew sinjali ta' espansjoni taċ-ċellula klonali sa 7 xhur, li jirrappreżenta l-itwal perjodu sinjifikanti ta' osservazzjoni għall-mudelli ta' ġrieden immunokompromessi. Twettqet analiżi tas-sit ta' inserzjoni ġenomika tal-vettur lentivirali b'rabta mal-prodotti Kymriah minn 14-il donatur individwali (12-il pazjent u 2 voluntiera b'saħħithom). M'hemm ebda evidenza ta' integrazzjoni preferenzjali qrib ġeni inkwetanti jew tkabbir preferenzjali ta' ċelluli li jhaddnu siti ta' integrazzjoni inkwetanti.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma twettqu l-ebda studji kliniċi dwar is-sigurtà riproduttiva minhabba li m'hemmx mudelli xierqa disponibbli li jinvolvu l-annimali.

Studji fost annimali mhux adulti

Ma twettqux studji dwar it-tossicità fost annimali mhux adulti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Glucose
Sodium chloride
Soluzzjoni bl-albumina umana
Dextran 40 għall-injezzjoni
Dimethyl sulfoxide
Sodium gluconate
Sodium acetate
Potassium chloride
Magnesium chloride
Sodium-N-acetyltryptophanate
Sodium caprylate
Aluminium
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

9 xhur.

Il-prodott mediċinali għandu jingħata minnufih wara li ma jibqax iffriżat. Wara li ma jibqax iffriżat, il-prodott għandu jinżamm f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) u jingħata bħala infużjoni sa 30 minuta sabiex tinżamm l-ogħla vijabbiltà tal-prodott, inkluż kull interruzzjoni waqt l-infużjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kymriah għandu jinħażen u jiġi ttrasportat f' $\leq -120^{\circ}\text{C}$ f'kontenitur għall-ħażna krijoġenika fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu, u għandu jibqa' ffriztat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurati li jkun hemm ċelluli vijabbli disponibbli għall-għoti lill-pazjent. Il-prodott mediċinali maħlul mis-silġ m'għandux jerga' jiġi ffriztat.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li jinħall mis-silġ il-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Borża bl-infuzjoni ethylene vinyl acetate (EVA) b'tubi polyvinyl chloride (PVC) u interkonnettur luer spike magħluq b'tapp luer-lock li fiha jew 10–30 mL (boroż tal-50 mL) jew bi 30–50 mL (boroż ta' 250 mL) dispersjoni taċ-ċellula.

Kull borża bl-infuzjoni titqiegħed go saff protettiv.

Doża waħda ta' trattament tinkludi minn borża waħda jew aktar bl-infuzjoni.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Kymriah għandu jiġi ttrasportat fil-facilità f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Kymriah għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u protezzjoni għall-ghajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-ghoti

Qabel l-ghoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-boroż bl-infuzjoni ta' Kymriah u d-dokumentazzjoni li jkun hemm magħhom. In-numru totali ta' boroż bl-infuzjoni li jridu jingħataw għandu jiġi kkonfermat ukoll bl-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq id-dokumentazzjoni speċifika għal-lott li tiġi mal-prodott mediċinali.

Għandu jkun hemm koordinazzjoni bejn il-hin li fih jinħall Kymriah u l-hin li fih tingħata l-infuzjoni. Il-hin meta tinbeda l-infuzjoni għandu jkun ikkonfermat minn qabel u jsir agġustament biex jinħall Kymriah sabiex dan ikun disponibbli għall-infuzjoni malli l-pazjent ikun lest. Ladarba Kymriah inħall u qiegħed f'temperatura ambjentali (20°C-25°C), l-infuzjoni għandha sseħħ fi żmien 30 minuta sabiex tinzamm l-ogħla vijabbiltà tal-prodott, inkluż kull interruzzjoni waqt l-infuzjoni.

Ispezzjoni u tahlil tal-borża (boroż) bl-infuzjoni

Thollx il-prodott qabel ma jkun lest biex jintuża.

Il-borża bl-infuzjoni għandha titqiegħed f'borża oħra sterili f'każ li jkun hemm xi hrug tal-prodott u għandha tkun protetta kull bokka biex ma ssirx kontaminazzjoni. Kymriah għandu jithalla jinħall f'temperatura ta' 37°C f'reċipjent bl-ilma jew waħdu sakemm ma jibqa' jidher l-ebda silġ fil-borża bl-infuzjoni. Il-borża għandha titneħħa minnufih mit-tagħmir fejn tkun qed tinħall u tinzamm f'temperatura ambjentali (20 C -25°C) sal-infuzjoni. Jekk tirċievi aktar minn borża waħda bl-infuzjoni għad-doża tat-trattament (irreferi għaċ-ċertifikat tal-lott għan-numru ta' boroż li jikkostitwixxu doża waħda), it-tieni borża m'għandhiex titħalla tinħall sakemm ma tkunx saret l-infuzjoni tal-kontenut tal-borża ta' qabel.

M'għandha ssir l-ebda manipulazzjoni ta' Kymriah. Ngħidu aħna, Kymriah m'għandux jinħasel (jinfired b'azzjoni ċentrifuga u jerga' jitqiegħed f'ambjent għdid) qabel l-infuzjoni.

Il-boroż bl-infuzjoni għandhom ikunu eżaminati minħabba xi qsim jew xquq li jista' jkun hemm qabel ma jibda jinħall. Jekk jidher li l-borża bl-infuzjoni saritiliha xi ħsara jew ittaqqbet, m'għandhiex tintuża għall-infuzjoni u għandha tintrema skont il-proċeduri lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.

Għoti

L-infużjoni fil-vina ta' Kymriah għandha ssir minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-esperjenza ma' pazjenti immunosuppressi u mhejji sabiex jikkontrolla l-anafilassi. Fil-każ ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (CRS), kun ċert li jkun hemm disponibbli tal-inqas doża ta' tocilizumab għal kull pazjent u tagħmir għall-emergenza qabel l-infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru. L-isptarijiet għandu jkollhom aċċess għal doži oħrajn ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, għandek tiżgura li jkun hemm disponibbli fuq il-post mizuri alternattivi xierqa għat-trattament tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini.

L-identità tal-pazjent għandha taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża bl-infużjoni. Kymriah huwa maħsub biex jintuża biss bħala awtologu u ma għandux, taht l-ebda ċirkostanza, jingħata lil pazjenti oħra.

Kymriah għandu jingħata bħala infużjoni fil-vina billi jintuża tubu fil-vina latex-free mingħajr filtru għad-deplezzjoni tal-lewkoċiti, madwar 10 sa 20 mL fil-minuta u għandu jithalla jinzel waħdu bla ebda sforz. Il-kontenut kollu tal-borża/boroż bl-infużjoni għandu jingħata waqt l-infużjoni. Għandha tintuża 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni bis-sodium chloride sabiex jithejja t-tubu qabel ma sseħħ l-infużjoni u jitlaħlaħ wara l-infużjoni. Meta ssir l-infużjoni tal-volum sħiħ ta' Kymriah, il-borża bl-infużjoni għandha titlaħlaħ b'10 sa 30 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride permezz ta' *back priming* sabiex tassigura li saret infużjoni tal-akbar ammont ta' ċelluli possibbli fil-pazjent.

Jekk il-volum ta' Kymriah li jrid jingħata hu ta' ≤ 20 mL, tista' tintuża imbuttatura fil-vina bħala metodu alternattiv ta' amministrazzjoni.

Mizuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kontatt ma' Kymriah għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kontatt ma' Kymriah (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1297/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 Awissu 2018

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
L-Istati Uniti tal-Amerka

Novartis Pharma Stein AG
Novartis Technical Operations Schweiz
Stein Cell and Gene Therapy,
Schaffhauserstrasse
4332 Stein
l-Iżvizzera

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Elementi ewlenin

Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifikazzjoni tas-sit

L-MAH se jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jagħtu KYMRIAHA ikunu kkwalfikati skont il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata miftiehem billi:

- jiżgura aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' KYMRIAHA. Iċ-ċentru ta' trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża li tkun ingħatat qabel. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, l-MAH se jiżgura li jkun hemm disponibbli fuq il-post miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS minflok tocilizumab.
- jiżgura li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP, healthcare professionals) involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu temmew il-programm edukattiv.

Programm edukattiv

Qabel it-tnedija ta' KYMRIAHA f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjali edukattivi mal-Awtorit  Kompetenti Nazzjonali.

Programm edukattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (PKS)

L-MAH għandu jara li f'kull Stat Membru fejn jinsab fis-suq KYMRIAHA, il-PKS kollha li huma mistennija jippreskrivu, jagħtu u jamministraw KYMRIAHA għandhom jingħataw dokument ta' gwida li:

- iħaffef l-identifikazzjoni tas-CRS u tar-reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- iħaffef l-amministrazzjoni tas-CRS u tar-reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiżgura monitoraġġ xieraq tas-CRS u tar-reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- iħaffef l-għoti tat-tagħrif kollu relevanti lill-pazjenti
- jiżgura li r-reazzjonijiet avversi huma rrappurtati kif jixraq u kif support
- jiżgura li jingħataw iħruzzjonijiet iddetaljati dwar il-proċedura biex il-prodott jinħall mis-silġ
- jiżgura li qabel it-trattament ta' pazjent, ikun hemm disponibbli fuq il-post tocilizumab għal kull pazjent; fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, jiżgura li jkun hemm disponibbli fuq il-post miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS

Programm edukattiv għall-pazjent

Sabiex il-pazjenti jingħatalhom tagħrif u spjegazzjoni dwar:

- ir-riskji tas-CRS u tar-reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji b'rabta ma' KYMRIAHA
- il-ħtieġa li jirrapurtaw lit-tabib minnufih is-sintomi b'rabta mat-trattament mogħti
- il-ħtieġa li jibqgħu qrib il-post fejn qed jircievu KYMRIAHA għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni ta' KYMRIAHA
- il-ħtieġa li jgħorru magħhom il-kartuna ta' allarm tal-pazjent f'kull hin

• **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex tissokta il-karatterizzazzjoni tas-sigurt� – inkluż sigurt� fit-tul – ta' Kymriah, l-applikant għandu jwettaq u jissottometti studju msejjes fuq id-data mir-registru tal-mard f'pazjenti b'ALL u DLBCL.	Rapporti aġġornati Rapporti annwali dwar is-sigurt� u rapporti interim kull 5 snin Rapport aħhari tar-riżultati tal-istudju: Diċembru 2038
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tissokta l-karatterizzazzjoni tal-effikaċja u s-sigurt� fit-tul ta' Kymriah f'DLBC b'rikaduta/refrattorja, l-applikant għandu jissottometti s-CSR finali li jinkludi follow-up ta' 5 snin mill-istudju C2201.	CSR aħhari: Awwissu 2023
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tissokta l-karatterizzazzjoni tal-effikaċja u s-sigurt� fit-tul ta' Kymriah f'DLBCL b'rikaduta/refrattorja, l-applikant għandu jissottometti r-riżultati finali tas-sopravivenza globali tal-istudju CCTLO19H2301 – studju open-label, f'Fazi III ta' Kymriah kontra kura standard f'pazjenti adulti b'limfoma mhux-Hodgkin aggressiva b'rikaduta jew refrattorja taċ-ċellula B.	March 2027

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-BORŻA BL-INFUŻJONI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kymriah $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni tisagenlecleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelluli T awtologi mmodifikati ġenetikament *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali b'kodifikazzjoni ta' riċettur ta' antiġen kimeriku anti-CD19 (CAR).

Fih 1.2×10^6 to 6×10^8 CAR+ ċelluli T vijabbli.

Fih ċelluli tad-demem tal-bniedem.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: glucose, sodium chloride, soluzzjoni bl-albumina umana, dextran 40 għall-injezzjoni, dimethyl sulfoxide, sodium gluconate, sodium acetate, potassium chloride, magnesium chloride, sodium-N-acetyltryptophanate, sodium caprylate, aluminium, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni

10 mL – 50 mL kull borża.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini

Tużax filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen u ġorr f' temperatura ta' $\leq -120^{\circ}\text{C}$; toħroġx il-prodott mill-frیža qabel ma tużah.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demmm tal-bniedem. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Isem:
Data tat-twelid:
Aph ID/DIN:
Lott:
Borża x

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent jew għal min qed jieh u hsiebu

Kymriah $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni tisagenlecleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu (jew uliedek) din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jagħtik il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta żżurhom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tagħrif f'dan il-fuljett hu għalik jew għal uliedek – imma fil-fuljett se jkun hemm imnizzel biss "inti".

F'dan il-fuljett

1. X'inh u Kymriah u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Kymriah
3. Kif jinghata Kymriah
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kymriah
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inh u Kymriah u għal xiex jintuża

X'inh u Kymriah

Kymriah, magħruf ukoll bħala tisagenlecleucel, hu magħmul minn ftit ċelluli bojod tad-dem m tiegħek li jissejħu ċelluli T. Iċ-ċelluli T huma importanti sabiex is-sistema immuni tiegħek (id-difiża tal-ġisem) taħdem kif jixraq.

Kif jaħdem Kymriah?

Iċ-ċelluli T jittieħdu mid-dem m tiegħek u fiċ-ċelluli T jitqiegħed ġenu ġdid halli b'hekk ikunu jistgħu jimmiraw iċ-ċelluli tal-kanċer f'ġismek. Meta Kymriah jidħol fid-dem m tiegħek permezz ta' infużjoni, iċ-ċelluli T immodifikati se jsibu u joqtlu ċ-ċelluli tal-kanċer.

Għal xiex jintuża Kymriah

Kymriah jintuża sabiex jittratta:

- **Lewkimja limfoblastika akuta taċ-ċellula B (ALL taċ-ċellula B)** – forma ta' kanċer li jaffettwa xi tipi oħrajn ta' ċelluli bojod tad-demmm. Din il-mediċina tista' tintuża mat-tfal u adulti żgħażaġh ta' 25 sena jew anqas b'dan il-kanċer meta ma jkunx hemm rispons għal trattament preċedenti, ikun reġa' feġġ darbtejn jew iktar, jew ikun reġa' feġġ wara trapjant ta' ċelluli staminali.
- **Limfoma kbira mifruxa taċ-ċellula B (DLBCL)** – forma ta' kanċer li jaffettwa xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm, l-aktar il-glandoli limfatiċi. Din il-mediċina tista' tintuża mal-adulti (18-il sena jew aktar) b'dan il-kanċer meta jkun reġa' feġġ jew ma jkunx hemm rispons wara żewġ trattamenti preċedenti jew iktar.
- **Limfoma follikulari (FL)** – forma ta' kanċer li jaffettwa xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm, l-aktar il-glandoli limfatiċi. Din il-mediċina tista' tintuża mal-adulti (18-il sena jew aktar) b'dan il-kanċer meta jkun reġa' feġġ jew ma jkunx hemm rispons wara żewġ trattamenti preċedenti jew iktar.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Kymriah jew għala din il-mediċina ngħatatlek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Kymriah

M'għandekx tinghata Kymriah:

- jekk inti allergiku għal xi sustanza ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk inti taħseb li tista' tkun allergiku/a, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.
- Jekk inti ma tistax tirċievi trattament, imsejjaħ *lymphodepleting chemotherapy*, li jnaqqas l-għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod fid-demmm tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kymriah hu magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess u għandu jinghata lilek biss.

Inti se tiġi mitlub tirreġistra f'reġistru għal tal-inqas 15-il sena sabiex inkunu nistgħu nifhmu aħjar l-effetti fit-tul ta' Kymriah.

Qabel ma tieħu Kymriah għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk:

- Għamilt trapjant taċ-ċellula staminali fl-aħħar 4 xhur. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx sinjali jew sintomi tal-marda tat-trapjant kontra r-riċevitur. Dan iseħħ meta ċelluli ttrapjantati jattakkaw 'il gismek, u jikkawżaw sintomi bħalma huma raxx, dardir, rimettar, dijarrea u ppurgar bid-demmm.
- Għandek problemi fil-pulmun, qalb jew pressjoni tad-demmm (baxxa jew għolja).
- Tinnota li s-sintomi tal-kanċer tiegħek qed imorru għall-agħar. Jekk għandek lewkimja din tista' tinkludi deni, thossok għajjen, demm mal-hanek, tbengil. Jekk għandek limfoma, din tista' tinkludi deni bla mistenni, thossok għajjen, tqum għarqan mal-lejl, titlef il-piż f'daqqa.
- Għandek infezzjoni. L-infezzjoni se tiġi ttrattata qabel l-infuzjoni ta' Kymriah.
- Jekk kellek epatite B, epatite C jew infezzjoni bil-virus tal-immunodeficjenza umana (HIV).
- Inti tqila, taħseb li inti tqila, jew qed tippjana li toħroġ tqila (ara s-sezzjonijiet "Tqala u treddiġh" u "Kontraċezzjoni għan-nisa u l-irġiel" hawn taħt).
- Jekk ħadt tilqima fis-6 ġimgħat ta' qabel jew qed tippjana li tieħu waħda fil-ftit xhur li ġejjin. Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tgħodd għalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Kymriah.

Test u kontrolli

Qabel ma tiehu Kymriah it-tabib tieghek se:

- Jiċċekkja lek il-pulmun, il-qalb u l-pessjoni tad-demmm.
- Jara hemmx sinjali ta' infezzjoni; kull infezzjoni se tkun ittrattata qabel ma tiehu Kymriah.
- Jiċċekkja jekk il-limfoma jew lewkimja tieghek hux qed jaggrava.
- Jara hemmx sinjali ta' marda tat-trapjant kontra r-riċevitur li tista' tigrri wara trapjant.
- Jiċċekkja lek id-demmm għall-aċidu uriku u għal kemm hemm ċelluli tal-kanċer fid-demmm tieghek. Dan se juri jekk hemmx ċans li tiżviluppa kundizzjoni msejha s-sindrome ta' liži ta' tumur. Tista' tinghata mediċini li jgħinuk tipprevjeni l-kundizzjoni.
- Jiċċekkja għall-epatite B, epatite C jew l-infezzjoni bl-HIV.

Wara li tkun inghatajt Kymriah

Għid lit-tabib jew lill-infermiera tieghek immedjatament jekk għandek xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- Deni, li jista' jkun sintomu ta' infezzjoni. It-tabib tieghek se jiċċekkja regolarment il-parametri ematoloġiċi tieghek minhabba li l-għadd ta' ċelluli tad-demmm u ta' komponenti oħrajn tad-demmm jista' jonqos.
- Iċċekkja t-temperatura tieghek darbtejn kuljum għal 3–4 ġimgħat wara li tinghata Kymriah. Jekk it-temperatura tieghek tkun għolja, kellem minnufih it-tabib tieghek.
- Għeja kbira, thossok dgħajef u bla nifs, li jistgħu jkunu sintomi ta' nuqqas ta' ċelluli ħomor tad-demmm.
- Fsada jew tbengil b'aktar faċilità, li jistgħu jkunu sintomi ta' livelli baxxi ta' ċelluli fid-demmm magħrufin bħala platelets.
- Jistgħu jkunu affettwati r-riżultati ta' xi tipi ta' testijiet tal-HIV – kellem lit-tabib tieghek dwar dan.

It-tabib tieghek se jissorvelja b'mod regolari l-għadd tad-demmm tieghek wara li tinghata Kymriah peress li jista' jkollok tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm u komponenti oħra tad-demmm.

Tagħmilx donazzjoni tad-demmm, organi, tessuti, jew ċelloli.

Tfal u adolexxenti

- M'hemmx biżżejjed esperjenza dwar Kymriah f'pazjenti pedjatriċi taħt it-3 snin.
- Kymriah mhuwiex irrakkomandat biex jintuża fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena biex tkun ittrattata DLBCL. Dan minhabba li m'hemmx biżżejjed esperjenza fit-trattament ta' limfoma mhux-Hodgkin fost dan il-grupp ta' età.
- Kymriah m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena biex tkun ittrattata FL. Dan minhabba li Kymriah ma għiex studjat fost dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Kymriah

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki mediċini meħuda mingħajr riċetta tat-tabib. Dan minħabba li mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif Kymriah jaħdem.

B'mod partikulari, m'għandekx tingħata ċerti tilqimiet imsejha tilqim haċ:

- fis-6 ġimgħat qabel ma tingħata l-kors qasir ta' kimoterapija (imsejha kimoterapija ta' limfodeplezzjoni) sabiex thejji ġismek għaċ-ċelluli ta' Kymriah.
- matul it-trattament b'Kymriah.
- wara t-trattament waqt li s-sistema immuni tiegħek qed tirkupra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tieħu xi tilqimiet.

Qabel ma tingħata Kymriah għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu xi mediċini li dgħajfu s-sistema immuni tiegħek bħalma huma kortikosteroidi, minħabba li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Kymriah.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tirċievi din il-mediċina. Dan għaliex l-effetti ta' Kymriah f'nisa tqal jew li qed iredgħu mhumiex magħrufin, u jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiċlda tiegħek jew it-tarbija tat-twelid/tarbija tiegħek.

- Jekk toħroġ tqila jew taħseb li taf tkun tqila wara t-trattament b'Kymriah, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Se jingħatalek test tat-tqala qabel ma jibda t-trattament. Kymriah għandu jingħata biss jekk ir-riżultat juri li m'intix tqila.

Kontraċezzjoni għan-nisa u l-irġiel

Iddiskuti t-tqala mat-tabib tiegħek jekk inti ingħatajt Kymriah.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi persun jistgħu jħossuhom konfużi, ikollhom problemi bħal tnaqqis jew tibdil fil-ħila li jkunu konxjidwar x'qed jġri madwarhom, konfużjoni u aċċessjonijiet wara li jingħataw Kymriah. Għalhekk, issuqx, tużax makkinarju, jew tieħu sehem f'attivitajiet li jeħtieġu li tkun attent għal x'qed jġri madwarek fit-8 ġimgħat wara l-infuzjoni.

Kymriah fiħ is-sodium, dimethyl sulfoxide (DMSO), dextran 40 u potassium

Din il-mediċina fiha 24.3 sa 121.5 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 1 sa 6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-mediċina fiha dextran 40 u DMSO (sustanzi użati għall-preservazzjoni taċ-ċelluli ffriżati), li t-tnejn li huma kultant jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Inti għandek tkun osservat mill-qrib matul il-perjodu ta' infużjoni.

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mill-potassium'.

3. Kif jinghata Kymriah

Kymriah dejjem se jinghatalek minn tabib f'centru tat-trattament ikkwalifikat.

Ghoti tad-demmm sabiex isir Kymriah

Kymriah hu magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek.

- It-tabib tiegħek se jieħu ffit demm minn tiegħek billi juża catheter imdaħħal fil-vina tiegħek (proċedura msejha lewkaferezi). Xi ċelluli bojod mid-demmm tiegħek jinfirdu mid-demmm tiegħek u l-kumplament tad-demmm tiegħek jerga' jiddaħħal fil-vina. Dan jista' jieħu bejn 3 sa 6 sigħat u jaf ikun hemm bżonn li jerga' jsir.
- Iċ-ċelluli l-bojod tad-demmm tiegħek jiġu ffrizati u mibgħuta sabiex isir Kymriah. Normalment jittieħdu bejn 3 sa 4 ġimgħat biex isir Kymriah imma ż-żmien jista' jvarja.
- Kymriah huwa trattament li huwa mmanifatturat speċifikament għalik.
- Qabel ma tinghata Kymriah, it-tabib tiegħek jaf jagħtik tip ta' trattament imsejjaħ kimoterapija ta' deplezzjoni tal-glandoli għal xi granet biex jippreparak fiżikament.

Trattament tal-kanċer waqt li qed isir Kymriah

Waqt il-perjodu li matulu qed isir Kymriah, il-limfoma jew il-lewkimja tiegħek jistgħu jmorru għall-agħar u t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li juża trattament addizzjonali (magħruf bħala "terapija ta' tranzizzjoni") sabiex jistabbilizza l-kanċer tiegħek billi ma jhallix li jkomplu jiżviluppaw ċelluli godda tal-kanċer. Dan it-trattament jista' jwassal għal effetti sekondarji u dawn jistgħu jkunu serji jew ta' theddia għall-ħajja. It-tabib tiegħek se jinfurmak bl-effetti sekondarji potenzjali ta' dan it-trattament.

Mediċini ohra mogħtija minnufih qabel it-trattament b'Kymriah

Minn 30 sa 60 minuta qabel ma tieħu Kymriah jaf tinghata mediċini oħrajn. Dan biex jgħinek tipprevjeni reazzjonijiet u deni minħabba l-infuzjoni. Dawn il-mediċini l-oħrajn jistgħu jinkludu:

- Paracetamol
- Antiistamin bħal diphenhydramine.

Kif jinghata Kymriah

- It-tabib tiegħek se jiċċekkja li l-identifikaturi tal-pazjent individwali fuq il-borża bl-infuzjoni ta' Kymriah jaqblu miegħek.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kymriah bħala infuzjoni, li jfisser li se jinghatalek bħala drip permezz ta' tubu fil-vina tiegħek. Dan normalment jieħu anqas minn siegħa. Matul l-infuzjoni t-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx diffikultà biex tieħu n-nifs jew intix qed tistordi (jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni allergika).
- Kymriah hu trattament ta' darba.

Wara li jinghata Kymriah

- Ippjana li wara li tinghata Kymriah ma tkunx aktar minn saġhtejn bogħod mill-isptar fejn inghatajt it-trattament għal mill-inqas 4 ġimgħat. It-tabib tiegħek se jirrakkomanda li terġa' tiġi l-isptar kuljum għal mill-inqas 10 ijiem u se jikkunsidra jekk teħtieġ li tibqa' l-isptar bħala *in-patient* għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni. Dan sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk it-trattament tiegħek hux jaħdem jew le u jgħinek jekk ikollok xi tip ta' effett sekondarju.

Jekk taqbeż appuntament

Jekk taqbeż appuntament, ċempel lit-tabib tiegħek jew l-isptar malajr kemm jista' jkun sabiex tagħmel appuntament ieħor.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid minnufih lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wiehed mis-sinjali sekundarji wara l-infużjoni ta' Kymriah. Normalment dawn isehħu fl-ewwel 8 ġimgħat wara l-infużjoni, imma jistgħu wkoll jiżviluppaw aktar tard:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- deni għoli u dehxi. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja msejha s-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali. Sintomi oħrajn ta' sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini huma diffikultà biex tieħu n-nifs, dardir, rimettar, dijarrea, nuqqas ta' aptit, gheja, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi, nefha, pressjoni tad-demmm baxxa, qalb tħabbat mgħaġġel, uġiġħ ta' ras, attakk tal-qalb, insuffiċjenza tal-pulmuni u tal-kliewi u ħsara fil-fwied. Dawn is-sintomi kwazi dejjem isehħu fl-ewwel 14-il jum wara l-infużjoni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni msejha sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċellula tal-effetturi immunitarji (ICANS).
- problemi newroloġiċi bħalma huma tibdil fil-ħila li taħseb jew tnaqqis fil-ħila li tkun konxju ta' x'qed jiġri madwarek, nuqqas ta' kuntatt mar-realtà, konfużjoni, aġitazzjoni, aċċessjonijiet, diffikultà biex titkellem u tifhem it-taħdit, diffikultà biex timxi.
- thoss is-šhana, deni, dehxi jew tregħid, grieżem ħomor jew ulċeri fil-ħalq jaf ikunu sinjali ta' infezzjoni. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tat-tumur li jwassal biex jinħareġ il-kontenut tagħhom u jgħaddi fid-demmm. Dan jista' jinterferixxi mal-mod kif jaħdmu l-organi varji tal-ġisem, b'mod speċjali tal-kliewi, il-qalb u s-sistema nervuża (sindrome ta' liži tat-tumur).

Effetti sekundarji oħrajn possibbli

Effetti sekundarji oħrajn huma mniżżla fil-lista ta' hawn taħt. Jekk dawn l-effetti jiggravaw jew isiru serji, għid minnufih lit-tabib tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Ġilda pallida, thossok għajjen, thossok bla nifs minħabba numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm jew livell baxx ta' emoglobina
- Fsada eċċessiva jew imtawla jew tbenġil minħabba numru baxx ta' pjastrini
- Deni b'għadd perikoluzament baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Riskju akbar ta' infezzjoni minħabba numru baxx ħafna aktar min-normal ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Infezzjonijiet frekwenti u persistenti minħabba tnaqqis fl-antikorpi fid-demmm tiegħek
- Dgħjufija, ritmu mhux normali tat-taħbit tal-qalb, minħabba livell baxx mhux normali ta' mluħa fid-demmm inkluż livell baxx ta' fosfru, potassju
- Livelli għoljin ta' enzimi fil-fwied jew kreatinina fid-demmm li juru li l-fwied jew il-kliewi tiegħek mhumiex qed jaħdmu b'mod normali
- Pressjoni għolja tad-demmm
- Qtuġħ ta' nifs, diffikultà kbira biex tieħu n-nifs, nifsijiet mgħaġġla
- Sogħla
- Uġiġħ fiż-żaqq, konstipazzjoni
- Uġiġħ fl-għadam u fid-dahar
- Raxx fil-ġilda
- Għekiesi, riġlejn, dirgħajn u wiċċ minfuħin

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Deni, telqa, fwied imkabbar, sfurija fil-ġilda u f'għajnejk, għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm minhabba attivazzjoni immuni severa
- Sturdament jew hażin, fwawar, raxx, ħakk, deni, qtugh ta' nifs jew rimettar, uġiġħ fiż-żaqq, dijarea minhabba reazzjoni relatata mal-infużjoni
- Raxx, dardir, rimettar, dijarea inkluż ippurgar bid-demmm (sintomi possibbli ta' mard tat-trapjant kontra l-host li jseħħ meta ċ-ċelluli trapjantati jattakkaw iċ-ċelluli tiegħek)
- Uġiġħ fil-ġogi minhabba livell għoli ta' aċidu uriku
- Riżultati mhux normali tat-test tad-demmm (livell għoli ta': fosfru, potassju, kalċju u sodju, fibrin d-dimer, serum ferritin; livell baxx ta': proteina fid-demmm imsejha albumina, sodju, manjeżju)
- Konvulżjoni, aċċessjonijiet
- Spażmi/bugħawwiġ fil-muskoli minhabba livell baxx mhux normali ta' mluħa fid-demmm inkluż kalċju
- Movimenti involontarji jew mhux kontrollabbli
- Tregħid involontarju tal-ġisem, diffikultà biex tikteb, diffikultà biex tesprimi l-ħsbijiet bil-fomm, diffikultà biex iżzomm l-attenzjoni, aptit li torqod
- Tingiż jew tneimm, diffikultà biex tiċċaqlaq minhabba ħsara fin-nervituri
- Vista mnaqqsa
- Għatx, tneħħija mnaqqsa ta' awrina, awrina skura, ġilda xotta ħamra, irritabilità (sintomi possibbli ta' livell għoli ta' zokkor fid-demmm)
- Telf ta' piż
- Ansjetà, irritabbiltà
- Stat gravi ta' konfużjoni
- Diffikultà biex torqod
- Uġiġħ fin-nervituri
- Qtugh ta' nifs, diffikultà biex tiehu n-nifs meta tkun mimdud(a), nefha fs-saqajn jew ir-riġlejn (sintomi possibbli ta' insuffiċjenza tal-qalb), taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari, ritmu tal-qalb imwaqqaf
- Nefha u wġiġħ minhabba emboli tad-demmm
- Nefha minhabba t-tnixxija ta' fluwidi mill-vażi fit-tessut tal-madwar
- Nefha u skumdità (distensjoni fiż-żaqq), minhabba tiġmigh ta' fluwidu fiż-żaqq
- Ħalq xott, ħalq misluħ, fsada fil-ħalq
- Sfurija fil-ġilda u l-għajnejn minhabba livelli għoljin aktar min-normal ta' bilirubin fid-demmm
- Ħakk
- Togħroq iż-żejjed, tqum għarqan mal-lejl
- Mard li jixbah lill-influenza
- Insuffiċjenza ta' bosta organi
- Fluwidu fil-pulmun
- Mnieħer imblukkat
- Difett fil-koagulazzjoni tad-demmm (koagulopatija, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, titwil tal-ħin ta' prothrombin, tnaqqis ta' fibrinoġen fid-demmm, titwil tal-ħin ta' thromboplastin parzjali attiv)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Riżultati mhux normali tat-test tad-demmm (livell għoli ta' manjeżju)
- Dgħjufija jew paralizi tad-dirgħajn/riġlejn jew il-wiċċ, diffikultà biex titkellem (sintomi possibbli ta' puplesija bħala riżultat ta' tnaqqis fil-forniment tad-demmm)
- Shana jew ħmura fil-ġilda
- Soghla li tkun bil-bili jew kultant bid-demmm, deni, qtugh ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs
- Diffikultà biex tikkontrolla l-moviment

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Diffikultà biex tieġu n-nifs jew sturdament (jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni allergika)
- Dgħufija jew titrix fid-dirgħajn jew fir-riglejn, il-vista tmur għall-agħar jew titlifha, ikollok fissazzjonijiet u ħsibijiet irrazzjonali li ma taqsamhomx ma' haddieħor, ugiġh ta' ras, diffikultà fil-memorja jew biex taħseb, imġiba mhux tas-soltu

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kymriah

It-tagħrif li jmiss huwa intenzjonat għat-tobba biss.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-borża bl-infuzjoni wara EXP.

Aħzen u gorr $f \leq -120^{\circ}\text{C}$. Toħorgux mill-friza qabel ma l-prodott ikun lest biex jintuza.

Tużax din il-medicina jekk il-borża bl-infuzjoni għandha l-ħsara jew qed terfi xi materjal.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kymriah

- Is-sustanza attiva hija tisagenlecleucel. Kull borża bl-infuzjoni ta' Kymriah fiha dispersjoni taċ-ċellula ta' tisagenlecleucel dipendenti f'kull kunsinna mill-koncentrazzjoni ta' ċelluli T awtologi ġenetikament immodifikati biex jesprimu r-ricettur ta' antiġen kimeriku (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR) anti-CD19. Borża waħda jew aktar li fihom total ta' $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+ ċelluli T vijabbli.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma glucose, sodium chloride, soluzzjoni bl-albumina umana, dextran 40 għall-injezzjoni, dimethylsulfoxide, sodium gluconate, sodium acetate, potassium chloride, magnesium chloride, sodium-N-acetyltryptophanate, sodium caprylate, aluminium, ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2, "Kymriah fih is-sodju, dimethyl sulfoxide (DMSO), dextran 40 u potassium".

Din il-medicina fiha ċelluli li ġejjin mill-bniedem.

Kif jidher Kymriah u l-kontenut tal-pakkett

Kymriah huwa dispersjoni taċ-ċellula għall-infuzjoni. Jiġi f'borża bl-infuzjoni li fiha dispersjoni ta' ċelluli ta' lewn bejn imċajpar u ċar, bla kulur għal daqsxejn fl-isfar. Kull borża fiha 10 mL sa 50 mL dispersjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-taghrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha:

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Kymriah għandu jiġi ttrasportat fil-facilità f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħha li jimmaniġġjaw Kymriah għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u protezzjoni għall-ġhajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-ġhoti

Qabel l-ġhoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-boroż bl-infużjoni ta' Kymriah u d-dokumentazzjoni li jkun hemm magħhom. In-numru totali ta' boroż bl-infużjoni li għandu jinghata għandu jiġi kkonfermat ukoll mal-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq id-dokumentazzjoni speċifika għal-lott.

Għandu jkun hemm koordinazzjoni bejn il-ħin li fih jinħall Kymriah u l-ħin li fih tinghata l-infużjoni. Il-ħin tal-infużjoni għandu jiġi kkonformat minn qabel u aġġustat biex jibda jinħall Kymriah sabiex dan ikun disponibbli għall-infużjoni malli l-pazjent ikun lest. La darba Kymriah jinħall u jitqiegħed f'temperatura ambjentali (20 C-25°C), l-infużjoni għandha sseħħ fi żmien 30 minuta sabiex tinzamm l-ogħla vijabbiltà tal-prodott, inkluż kull interruzzjoni waqt l-infużjoni.

Spezzjoni u taħlil tal-borża/boroż bl-infużjoni

Thollx il-prodott sakemm ma jkunx lest biex jintuża.

Il-borża tal-infużjoni għandha titqiegħed f'borża oħra sterili waqt li qed tinħall biex tkun protetta kull bokka biex ma ssirx kontaminazzjoni u tevita li jkun hemm tixrid f'każ li jkun hemm xi ħruġ mill-borża. Kymriah għandu jithalla jinħall f'temperatura ta' 37°C f'reċipjent bl-ilma jew waħdu sakemm ma jibqa' jidher l-ebda silġ fil-borża bl-infużjoni. Il-borża għandha titneħħa minnufih mit-tagħmir fejn tkun qed tinħall u tinzamm f'temperatura ambjentali (20 C-25°C) sakemm isseħħ l-infużjoni. Jekk id-doża tat-trattament tinvolvi aktar minn borża waħda bl-infużjoni (irreferi għaċ-ċertifikat tal-lott halli tkun taf in-numru ta' boroż li jiffurmaw doża waħda), il-borża li jmiss għandha tithalla tinħall biss wara li tkun saret l-infużjoni tal-kontenut tal-borża ta' qabel.

M'għandekx toqgħod tbaġħbas ma' Kymriah. Ngħidu aħna, Kymriah m'għandux jinħasel (jinfired b'azzjoni ċentrifuga u jerga' jitqiegħed f'ambjent ġdid) qabel l-infużjoni.

Il-boroż bl-infużjoni għandhom ikun eżaminati minħabba xi qsim jew xquq li jista' jkun hemm. Jekk il-borża bl-infużjoni jidher li saritilha xi ħsara jew li qed terħi minnha l-kontenut, m'għandhiex tintuża għall-infużjoni u għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.

Għoti

L-infużjoni ta' Kymriah fil-vina għandha ssir minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-esperjenza ma' pazjenti immunosuppressi u mhejji sabiex jikkontrolla l-anafilassi. Fil-każ ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (*cytokine release syndrome* – CRS), kun ċert li jkun hemm disponibbli tal-inqas doża ta' tocilizumab għal kull pazjent u tagħmir għall-emergenza qabel l-infużjoni. L-isptarijiet għandu jkollhom aċċess għal doži oħrajn ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, għandek tiżgura li jkun hemm disponibbli fuq il-post miżuri alternattivi xierqa għat-trattament tas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini.

L-identità tal-pazjent għandha taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża bl-infużjoni. Kymriah huwa maħsub biex jintuża biss bħala awtologu u ma għandux, taht l-ebda ċirkostanza, jingħata lil pazjenti oħra.

Kymriah għandu jingħata bħala infużjoni fil-vina billi jintuża tubu fil-vina latex-free mingħajr filtru għad-deplezzjoni tal-lewkoċiti, madwar 10 sa 20 mL fil-minuta u għandu jithalla jinzel waħdu bla ebda sforz. Il-kontenut kollu tal-borża/boroż bl-infużjoni għandu jingħata waqt l-infużjoni. Għandha tintuża 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni bis-sodium chloride sabiex jithejja t-tubu qabel ma sseħh l-infużjoni u jitlaħlaħ wara l-infużjoni. Meta ssir l-infużjoni tal-volum sħiħ ta' Kymriah, il-borża bl-infużjoni għandha titlaħlaħ b'10 sa 30 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride billi terġa' titlaħlaħ mill-ġdid sabiex tassigura li saret infużjoni tal-akbar ammont ta' ċelluli possibbli fil-pazjent.

Jekk il-volum ta' Kymriah li jrid jingħata hu ta' ≤ 20 mL, tista' tintuża imbuttura fil-vina bħala metodu alternattiv ta' amministrazzjoni.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kontatt ma' Kymriah għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kontatt ma' Kymriah (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.