

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anti-CD19 (ang. chimeric antigen receptor, CAR).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek infuzyjny z produktem Kymriah wykonany z kopolimeru etylenu i octanu winylu zawiera dyspersję komórek tisagenlecleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały one ekspresję chimerycznego receptora antygenowego skierowanego przeciwko CD19 (żywe limfocyty T posiadające receptor CAR) (patrz punkt 4.2).

Stężenie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR zależy od wskazania i masy ciała pacjenta (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej [ALL] z komórek B). Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek różnią się pomiędzy seriami przeznaczonymi dla poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T, w produkcie mogą być również obecne komórki NK. Informacja o liczbie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR/ml i całkowitej liczbie komórek zawartej w danym produkcie jest podana w dokumentacji przygotowanej dla danej serii dołączonej do produktu Kymriah.

1 lub więcej worków infuzyjnych zawierających łącznie $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 2,43 mg sodu na ml oraz od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dyspersja w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktem Kymriah. Przed infuzją ośrodek musi dysponować sprzętem niezbędnym do leczenia nagłych przypadków i tocilizumabem dostępnym na pacjenta do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Ośrodek musi posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego (patrz punkt 4.4). Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.

Dawkowanie

Dawkowanie u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL z komórek B:

- Pacjenci o masie ciała 50 kg i mniejszej: 0,2 do 5×10^6 żywych CAR-dodatnich limfocytów T/kg masy ciała.
- Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 0,1 do $2,5 \times 10^8$ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z DLBCL

- 0,6 do 6×10^8 żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).

Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/ μl .

Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłyną ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $>1\ 000$ krwinek/ μl , wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.

ALL z komórek B

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:

- Fludarabina ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 4 dni) i cyklofosfamid ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:

- Cytarabina (500 mg/m^2 pc. dożylnie na dobę przez 2 dni) i etopozyd (150 mg/m^2 pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny).

DLBCL

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:

- Fludarabina (25 mg/m^2 pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (250 mg/m^2 pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:

- Bendamustyna (90 mg/m^2 pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).

Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi $\leq 1\ 000$ komórek/ μl w czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję produktu Kymriah.

Premedykacja

Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzje zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia (patrz punkt 4.4).

Ocena kliniczna przed infuzją

Leczenie produktem Kymriah należy opóźnić w niektórych grupach pacjentów podlegających ryzyku (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie pacjenta po infuzji

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.
- Należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości (do 2 godzin podróży) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

ALL z komórek B: Nie przeprowadzono formalnych badań u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

DLBCL: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kymriah u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

ALL z komórek B: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kymriah w tej populacji pacjentów nie zostały ustalone.

DLBCL: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Pacjenci seropozytywni z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

Brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu leczniczego Kymriah dla pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV lub czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany podczas leukaferazy pochodzący od tych pacjentów nie będzie przyjmowany do wytworzenia produktu Kymriah. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu musi być wykonane badanie przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Osoby z fachowego personelu medycznego postępujące z produktem Kymriah powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawiczki i okulary ochronne), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych tak, jak w przypadku każdego materiału pochodzenia ludzkiego.

Przygotowanie do infuzji

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta zgadza się z podstawowymi unikatowymi danymi pacjenta widniejącymi na worku (workach) infuzyjnym.

Czas rozmrażania produktu Kymriah i podania infuzji powinien być skoordynowany. Szczegółowe informacje o oględzinach i rozmrażaniu zawartości worka do infuzji, patrz punkt 6.6. Należy wcześniej potwierdzić godzinę rozpoczęcia infuzji uwzględniając rozmrażanie produktu Kymriah tak, aby lek był już dostępny, gdy pacjent będzie gotowy do otrzymania infuzji. Po rozmrożeniu produktu leczniczego Kymriah i osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej (20°C -25°C) należy podać go w infuzji w ciągu 30 minut, aby zachować maksymalną żywotność produktu. W czas ten wliczają się również wszelkie przerwy w infuzji.

Podawanie

Produkt leczniczy Kymriah należy podawać w infuzji dożylnej przez rurkę do podawania dożylnego niezawierającą lateksu, bez filtra usuwającego leukocyty, z szybkością około 10 do 20 ml na minutę, przepływem grawitacyjnym. Należy podać w infuzji całą zawartość worka (worków). Do przepłukania cewnika przed infuzją i po infuzji należy używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Po podaniu pełnej objętości produktu leczniczego Kymriah worek infuzyjny należy przepłukać 10-30 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie pierwszego zestawu z całej zawartości), aby upewnić się, że jak największa liczba komórek została podana w infuzji pacjentowi.

Jeśli objętość produktu leczniczego Kymriah do podania wynosi ≤ 20 ml, można zastosować wstrzyknięcie dożylne jako alternatywną metodę podania.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy uwzględnić przeciwwskazania do podania chemioterapii limfodeplecyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Aby zapewnić identyfikowalność produktu, należy zachować informację o nazwie produktu, numerze serii oraz imieniu i nazwisku leczonego pacjenta przez okres 30 lat.

Powody opóźnienia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Kymriah, infuzję należy wstrzymać do ustąpienia każdego z następujących stanów:

- Nieustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) na wcześniejsze chemioterapie.
- Czynne, nieopanowane zakażenie.
- Czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD).
- Istotne klinicznie pogorszenie obciążenia białaczką lub szybka progresja chłoniaka po chemioterapii limfodeplecyjnej.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Kymriah nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek.

Czynna białaczka lub chłoniak w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów z czynną białaczką w OUN i czynnym chłoniakiem w OUN. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie został ustalony w tych populacjach.

Zespół uwalniania cytokin

Po infuzji produktu Kymriah często obserwowano zespół uwalniania cytokin, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu (patrz punkt 4.8). W niemal wszystkich przypadkach rozwój zespołu uwalniania cytokin nastąpił w okresie od 1 do 10 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 8 dni.

Objawami zespołu uwalniania cytokin mogą być: wysoka gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, nudności, wymioty, biegunka, obfite pocenie się, wysypka, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból głowy, hipotensja, duszność, przyspieszony oddech oraz niedotlenienie narządów i tkanek. Mogą również wystąpić zaburzenia czynności narządów, w tym niewydolność serca i arytmia, niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby z towarzyszącą mu zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej. W niektórych przypadkach w kontekście zespołu uwalniania cytokin może wystąpić zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) z niskim stężeniem fibrynogenu, zespół przesiąkania włóścików (ang. capillary leak syndrome, CLS) zespół aktywacji makrofaga (ang. macrophage activation syndrome, MAS) i zespół hemofagocytarny (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów tych zdarzeń, z uwzględnieniem gorączki.

Czynniki ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B to: duża liczba komórek nowotworowych (tumour burden) przed podaniem leku, niekontrolowana lub wzrastająca liczba komórek nowotworowych (tumour burden) po chemioterapii limfodeplecyjnej, czynne zakażenie i wczesne wystąpienie gorączki lub zespół uwalniania cytokin po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dorosłych pacjentów z DLBCL jest duże obciążenie nowotworem (tumour burden) przed infuzją produktu leczniczego Kymriah.

We wszystkich wskazaniach należy zapewnić pacjentom odpowiednią profilaktykę i leczenie zakażeń oraz upewnić się, że doszło do pełnego ustąpienia istniejących zakażeń. Zakażenia mogą również wystąpić podczas zespołu uwalniania cytokin i mogą one zwiększać ryzyko zgonu.

Postępowanie w zespole uwalniania cytokin związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah

Postępowanie z zespołem uwalniania cytokin powinno zależeć wyłącznie od objawów klinicznych występujących u pacjenta i opierać się na algorytmie postępowania w zespole uwalniania cytokin przedstawionym w Tabeli 1. Terapię opartą na lekach anti-IL-6, takich jak tocilizumab podaje się w zespole uwalniania cytokin o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występującym w związku z produktem leczniczym Kymriah. Jedna dawka tocilizumabu na pacjenta musi znajdować się w ośrodku oraz być dostępna do podania przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Ośrodek prowadzący leczenie powinien posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. Kortykosteroidy mogą być podawane w nagłych, zagrażających życiu przypadkach. Tisagenlecleucel nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów. Postępowanie z pacjentami, u których występują medycznie istotne zaburzenia czynności serca powinno opierać się na standardach leczenia w intensywnej opiece medycznej i należy rozważyć wykonanie takich badań, jak echokardiografia. W leczeniu zespołu uwalniania cytokin związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie zaleca się podawania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. tumour necrosis factor, TNF).

Tabela 1 Algorytm postępowania w zespole uwalniania cytokin

Nasilenie zespołu uwalniania cytokin	Postępowanie
<p>Zespół objawów prodromalnych: Niewielka gorączka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt</p>	<p>Osobista obserwacja; wykluczenie zakażenia; podanie antybiotyków zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, jeśli wystąpi neutropenia; stosowanie leczenia objawowego.</p>
<p>Zespół uwalniania cytokin wymagający łagodnej interwencji – jeden lub więcej z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wysoka gorączka – Niedotlenienie narządów i tkanek – Łagodna hipotensja 	<p>Podanie leków przeciwgorączkowych, tlenu, płynów dożylnych i (lub) leków wazopresyjnych w małych dawkach, w razie konieczności.</p>
<p>Zespół uwalniania cytokin wymagający umiarkowanej lub agresywnej interwencji - jeden lub więcej z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Niestabilność hemodynamiczna pomimo dożylnego podania płynów i podtrzymującego leczenia wazopresyjnego – Nasilenie niewydolności oddechowej, w tym nacieki płucne, zwiększenie zapotrzebowania na tlen, w tym wysokoprzepływową tlenoterapię i (lub) konieczność sztucznej wentylacji – Szybkie pogarszanie się stanu klinicznego 	<ul style="list-style-type: none"> • Podać leki wazopresyjne w dużej dawce lub dawkach powtarzanych, tlenoterapia, sztuczna wentylacja i (lub) inne środki podtrzymujące w razie konieczności. • Podać tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg: 12 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny - Pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg: 8 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny (maksymalna dawka 800 mg) <p>W razie konieczności ponownie podać tocilizumab zachowując minimalny odstęp 8 godzin w przypadku braku poprawy klinicznej.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na drugą dawkę tocilizumabu należy rozważyć podanie trzeciej dawki tocilizumabu lub zastosować alternatywne środki postępowania w zespole uwalniania cytokin.</p> <p>Należy ograniczyć się do maksymalnie 4 dawek tocilizumabu łącznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku poprawy klinicznej w ciągu 12 do 18 godzin od pierwszej dawki tocilizumabu lub w przypadku pogorszenia w dowolnym momencie należy podawać metyloprednizolon w początkowej dawce 2 mg/kg mc., a następnie w dawce 2 mg/kg mc. na dobę do czasu, gdy leki wazopresyjne i wysokoprzepływową tlenoterapia nie będą już potrzebne. Następnie dawkę metyloprednizolonu należy stopniowo zmniejszać.

Neurologiczne działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Kymriah często występują zdarzenia neurologiczne, szczególnie encefalopatia, stany splątania lub stan majaczeniowy i mogą one być ciężkie lub zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Inne objawy to: obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe, afazja i zaburzenia mowy. Większość zdarzeń neurologicznych występowała w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Kymriah i były one przemijające. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń neurologicznych wyniosła 8 dni w ALL z komórek B i 6 dni w DLBCL. Mediana czasu do ustąpienia zdarzeń wyniosła 7 dni w ALL z komórek B i 13 dni w DLBCL. Zdarzenia neurologiczne mogą wystąpić jednocześnie z zespołem uwalniania cytokin, po ustąpieniu zespołu uwalniania cytokin lub przy braku zespołu uwalniania cytokin.

Należy monitorować pacjentów pod kątem zdarzeń neurologicznych. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy wykonać badania diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od stwierdzonej patofizjologii oraz zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami leczenia.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Pacjenci z czynnym, nieopanowanym zakażeniem nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Kymriah do czasu ustąpienia zakażenia. Przed wykonaniem infuzji produktu leczniczego Kymriah profilaktyka infekcji powinna być zgodna ze standardowymi wytycznymi, w zależności od stopnia uprzedniej immunosupresji.

Po infuzji produktu Kymriah u pacjentów często występowały poważne zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu i zakażenia prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosownie do sytuacji należy profilaktycznie podać antybiotyki i wykonać badania przed leczeniem i podczas leczenia produktem Kymriah. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i leczenie współistniejącego zespołu uwalniania cytokin.

Po infuzji produktu leczniczego Kymriah często obserwowano także gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8), która może współwystępować z zespołem uwalniania cytokin. W przypadku gorączki neutropenicznej należy dokonać oceny zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie przez podanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów i innego leczenia podtrzymującego, w zależności od wskazań medycznych.

U pacjentów, którzy po leczeniu produktem Kymriah uzyskają całkowitą remisję, małe stężenie immunoglobulin będące wynikiem leczenia może zwiększyć ryzyko zakażeń. Należy reagować na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych dotyczących danego postępowania.

Długotrwałe cytopenie

U pacjentów przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu leczniczego Kymriah mogą utrzymywać się cytopenie, które należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi. U większości pacjentów, u których cytopenie występowały w 28. dniu po leczeniu produktem Kymriah, ich nasilenie zmniejszyło się do stopnia 2. lub mniejszego w ciągu trzech miesięcy po leczeniu. Długotrwała neutropenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia. Czynniki wzrostu szpiku, szczególnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) mają potencjał do nasilania objawów zespołu uwalniania cytokin i ich stosowanie nie jest zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji produktu Kymriah lub do czasu ustąpienia zespołu uwalniania cytokin.

Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Kymriah mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe lub może wystąpić nawrót choroby nowotworowej. Pacjenci powinni być do końca życia monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z wytwórcą leku, aby uzyskać instrukcje dotyczące pobrania od pacjenta próbek do badań.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów po infuzji produktu Kymriah może wystąpić hipogammaglobulinemia i agammaglobulinemia. Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Kymriah. U pacjentów z małym stężeniem immunoglobulin, należy zastosować środki wyprzedzające, takie jak środki ostrożności dotyczące zakażeń, profilaktyka antybiotykowa i leczenie substytucyjne immunoglobulinami, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych postępowania.

Zespół rozpadu guza (ang. Tumour lysis syndrome, TLS)

Sporadycznie obserwowano TLS, którego nasilenie może być ciężkie. Aby zminimalizować ryzyko TLS pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą liczbą komórek nowotworowych powinni otrzymać allopurinol lub alternatywną profilaktykę przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS i wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Jednocześnie występująca choroba

Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN w wywiadzie lub nieodpowiednią czynnością nerek, wątroby lub serca w wywiadzie byli wykluczeni z badań klinicznych. Ci pacjenci są prawdopodobnie bardziej podatni na następstwa opisanych niżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.

Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Kymriah w ciągu 4 miesięcy od przyjęcia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplant, SCT) z uwagi na potencjalne ryzyko nasilenia GVHD przez produkt leczniczy Kymriah. Leukaferezę w celu wytworzenia produktu leczniczego Kymriah należy wykonać co najmniej 12 tygodni po allogenicznym SCT.

Badania serologiczne

Obecnie brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu Kymriah z materiału pobranego od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność HBV, HCV i HIV.

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) i może ona spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.

Wcześniejsze leczenie lekami anti-CD19

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów wcześniej narażonych na terapię skierowaną przeciwko CD19 jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kymriah, jeśli u pacjenta doszło do nawrotu białaczki CD19-ujemnej po wcześniejszej terapii anti-CD19.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Ze względu na ograniczony i krótki czas trwania identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym użytym do wytworzenia produktu leczniczego Kymriah a HIV, niektóre testy oparte na wykrywaniu kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid tests, NAT) HIV dostępne w obrocie mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Zawartość sodu i potasu

Ten produkt leczniczy zawiera od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę, co odpowiada od 1 do 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Zawartość dekstranu 40 i dimetylosulfotlenku (DMSO)

Ten produkt leczniczy zawiera 11 mg dekstranu 40 i 82,5 mg dimetylosulfotlenku (DMSO) na ml. Wiadomo, że każda z tych substancji pomocniczych może spowodować reakcję anafilaktyczną po podaniu pozajelitowym. Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na dekstran i DMSO powinni być bardzo dokładnie obserwowani w pierwszych minutach infuzji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z tisagenlecleucel. Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że hamują działanie limfocytów T nie było formalnie badane. Podawanie steroidów w małych dawkach zgodnie z algorytmem postępowania w zespole uwalniania cytokin nie wpływa na rozprzestrzenianie i utrzymywanie się limfocytów T z obecnością receptora CAR. Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że stymulują czynność limfocytów T nie było badane, a wpływ tych leków jest nieznan.

Żywe szczepionki

Bezpieczeństwo immunizacji żywymi szczepionkami podczas lub po leczeniu produktem Kymriah nie było badane. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających początek chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia produktem Kymriah i do czasu regeneracji układu immunologicznego po leczeniu produktem Kymriah.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kymriah należy sprawdzić, czy pacjentka w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Należy zapoznać się z informacją o produktach stosowanych podczas chemioterapii limfodeplecyjnej w celu uzyskania informacji o potrzebie stosowania skutecznej antykoncepcji przez pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną.

Brak jest wystarczających danych o ekspozycji, aby sformułować zalecenie dotyczące czasu trwania antykoncepcji po leczeniu produktem Kymriah.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kymriah u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z produktem Kymriah pozwalających ocenić, czy może on spowodować uszkodzenie płodu po podaniu kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy produkt Kymriah może być przeniesiony do organizmu płodu przez łożysko i czy może mieć toksyczne działanie na płód, w tym powodować limfocytopenię komórek B. Nie zaleca się stosowania produktu Kymriah w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Przed zajściem w ciążę po terapii produktem leczniczym Kymriah należy omówić te kwestie z lekarzem prowadzącym.

U kobiet w ciąży, które otrzymały produkt leczniczy Kymriah może wystąpić hipogammaglobulinemia. Wskazana jest ocena stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych produktem Kymriah.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy komórki produktu Kymriah przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy poinformować kobiety karmiące piersią o potencjalnym ryzyku dla dziecka karmionego piersią.

Po podaniu produktu leczniczego Kymriah karmienie piersią należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Kymriah na płodność. Wpływ produktu leczniczego Kymriah na płodność kobiet i mężczyzn nie był oceniany w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kymriah wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń neurologicznych, w tym zmian stanu psychicznego lub napadów drgawkowych, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kymriah występuje ryzyko zmian lub obniżenia stanu świadomości lub koordynacji w okresie 8 tygodni po infuzji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa opiera się na łącznie 194 pacjentach (w tym dzieciach, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B i DLBCL), którzy otrzymali produkt leczniczy Kymriah w dwóch wielośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych.

ALL z komórek B

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały opisane u 79 pacjentów, którym podano produkt leczniczy Kymriah w infuzji w ramach wielośrodkowego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019B2202.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (77%), zakażenia (73%), hipogammaglobulinemia (53%), gorączka (42%) i zmniejszone łaknienie (38%).

Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszenie liczby białych krwinek (100%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (100%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (100%), zmniejszenie liczby limfocytów (100%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (97%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 89% pacjentów. Najczęstszym niehematologicznym działaniem niepożądanym stopnia 3. i 4. był zespół uwalniania cytokin (48%).

Najczęstszymi zaburzeniami wyników hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. było zmniejszenie liczby krwinek białych (97%), zmniejszenie liczby limfocytów (96%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (95%), zmniejszenie liczby płytek krwi (77%) i zmniejszenie stężenia hemoglobiny (48%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (82% pacjentów) w porównaniu z okresem po upływie 8 tygodni od infuzji (51% pacjentów).

DLBCL

Działania niepożądane opisane w tym punkcie były obserwowane u 115 pacjentów, którym produkt Kymriah podano w infuzji podczas jednego, wielośrodkowego, międzynarodowego badania o zasięgu globalnym, tj. trwającego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019C2201.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (57%), zakażenia (58%), gorączka (35%), biegunka (31%), nudności (29%), uczucie zmęczenia (27%) i hipotensja (25%).

Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszenie liczby limfocytów (100%), zmniejszenie liczby krwinek białych (99%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (99%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (97%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (95%),

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 88% pacjentów. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były: zakażenia (34%) i zespół uwalniania cytokin (23%).

Najczęstszymi (>25%) odchyleniami w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. była zmniejszona liczba limfocytów (95%), zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (82%), zmniejszona liczba białych krwinek (78%), zmniejszone stężenie hemoglobiny (59%) i zmniejszona liczba płytek krwi (56%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (82%) w porównaniu z czasem po upływie 8 tygodni od infuzji (48%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych leku

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały stwierdzone u 79 i 115 pacjentów w trwających wielośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych (CCTL019B2202 i CCTL019C2201).

Działania niepożądane występujące w tych badaniach klinicznych (Tabela 2) zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu narządów wewnętrznych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych, przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tabela 2 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych

Działanie niepożądane (klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA)	Badania B2202 (N=79) + C2201 (N=115)		
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ¹⁾	Zakażenia – patogen nieokreślony Zakażenia wirusowe Zakażenia bakteryjne Zakażenia grzybicze		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Krwotok ²⁾ Gorączka neutropeniczna Neutropenia Małopłytkowość	Limfohistiocytoza hemofagocytarna Leukopenia Pancytopenia Koagulopatia Limfopenia	Aplazja komórek B
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia ³⁾	Reakcja związana z infuzją Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie Hipokaliemia Hipofosfatemia Hipomagnezemia Hipokalcemia	Hipoalbuminemia Hiperglikemia Hiponatremia Hiperurykemia Hiperwoleミア Hiperkalcemia Zespół rozpadu guza Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipernatremia Hipermagnezemia	
Zaburzenia psychiczne	Lęk Stan majaczeniowy ⁴⁾ Zaburzenia snu ⁵⁾		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ⁶⁾ Encefalopatia ⁷⁾	Zawroty głowy ⁸⁾ Neuropatia obwodowa ⁹⁾ Drżenie ¹⁰⁾ Zaburzenia funkcji ruchowych ¹¹⁾ Napady drgawkowe ¹²⁾ Zaburzenia mowy ¹³⁾ Nerwoból ¹⁴⁾ Ataksja ¹⁵⁾	Niedokrwieny zawał mózgu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia ¹⁶⁾	

Zaburzenia serca	Arytmia ¹⁷⁾	Niewydolność serca ¹⁸⁾ Zatrzymanie serca	
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja ¹⁹⁾ Nadciśnienie	Zakrzepica ²⁰⁾ Zespół przesiąkania włóścików	Nagle zaczerwienienie skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel ²¹⁾ Duszność ²²⁾ Niedotlenienie narządów i tkanek	Ból jamy ustnej i gardła ²³⁾ Obrzęk płuc ²⁴⁾ Upośledzenie drożności nosa Wysięk opłucnowy Przyspieszony oddech Zespół ostrej niewydolności oddechowej	Naciek w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty Zaparcie Ból brzucha ²⁵⁾	Zapalenie jamy ustnej Wzdęcie brzucha Suchość w jamie ustnej Wodobrzusze	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ²⁶⁾	Świąd Rumień Nadmierne pocenie się Nocne poty	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Ból pleców Ból mięśni Bóle mięśniowo-szkieletowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek ²⁷⁾		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Uczucie zmęczenia ²⁸⁾ Obrzęk ²⁹⁾ Ból ³⁰⁾ Dreszcze	Choroba grypopodobna Astenia Zespół niewydolności wielonarządowej	

Badania diagnostyczne	<p>Zmniejszenie liczby limfocytów *</p> <p>Zmniejszenie liczby białych krwinek *</p> <p>Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*</p> <p>Zmniejszenie liczby neutrofilów *</p> <p>Zmniejszenie liczby płytek krwi *</p> <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej</p>	<p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej</p> <p>Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi</p> <p>Zmniejszenie masy ciała</p> <p>Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy</p> <p>Zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi</p> <p>Zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego</p> <p>Podwyższone miano D-dimerów fibryny</p> <p>Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego</p> <p>Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi</p> <p>Wydłużenie czasu protrombinowego</p>	
<p>1) Przedstawione zakażenia i zarażenia pasożytnicze odpowiadają kategorii tzw. high-level group terms.</p> <p>2) Krwotok w tym krwotok z odbytu, obecność krwi w moczu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, krwotok spojówkowy, sfluczenie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, krwotok z wrzodu dwunastnicy, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, krwawienie z nosa, uraz oka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, obecność świeżej krwi w kale, krwawienie śródstawowe, krwawe wymioty, krwiomocz, krwioplucie, krwotok z jelita grubego, smoliste stolce, krwotok miesięczkowy, krwotok z jamy ustnej, krwiak otrzewnowy, wybroczyny, krwotok z gardła, krwotok po zabiegu, krwotok płucny, plamica, krwotok siatkówkowy, krwotok pourazowy, krwotok z guza, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z dróg rodnych.</p> <p>3) Hipogammaglobulinemia w tym zmniejszone stężenie immunoglobulin, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny A we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi, niedobór odporności, pospolity zmienny niedobór odporności oraz hipogammaglobulinemia.</p> <p>4) Stan majaczeniowy w tym pobudzenie, majaczenie, omamy, omamy wzrokowe, drażliwość i niepokój ruchowy.</p> <p>5) Zaburzenia snu w tym zaburzenia snu, bezsenność i koszmary nocne.</p> <p>6) Ból głowy w tym ból głowy i migrena</p> <p>7) Encefalopatia w tym obniżony poziom świadomości, zmiany stanu psychicznego, automatyzm, zaburzenia poznawcze, stany splątania, zaburzenia uwagi, encefalopatia, senność, letarg, zaburzenia pamięci, encefalopatia metaboliczna i zaburzenia myślenia.</p> <p>8) Zawroty głowy w tym zawroty głowy, stan przedomdleniowy i omdlenie.</p> <p>9) Neuropatia obwodowa w tym parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, przeczulica i niedoczulica.</p> <p>10) Drżenie w tym dyskineza i drżenie.</p> <p>11) Zaburzenia funkcji ruchowych w tym skurcze mięśni, drganie mięśni, mioklonie i miopatia.</p> <p>12) Napady drgawkowe w tym napady drgawkowe, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne i stan padaczkowy.</p> <p>13) Zaburzenia mowy w tym zaburzenia mowy, dyzartria i afazja.</p> <p>14) Nerwoból w tym nerwoból i rwa kulszowa.</p>			

- | | |
|-----|--|
| 15) | Ataksja w tym ataksja i dysmetria. |
| 16) | Zaburzenia widzenia w tym nieostre widzenie i zaburzenia widzenia. |
| 17) | Arytmia w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, tachykardia i dodatkowe skurcze komorowe. |
| 18) | Niewydolność serca w tym niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, zastoinowa niewydolność serca i zaburzenia czynności prawej komory. |
| 19) | Hipotensja w tym hipotensja i hipotensja ortostatyczna. |
| 20) | Zakrzepica w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość, zatorowość płucna, zakrzepica, zakrzepica żyły głównej i zakrzepica żylna. |
| 21) | Kaszel w tym kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych. |
| 22) | Duszność w tym duszność, duszność wysiłkowa, zaburzenia oddechowe i niewydolność oddechowa. |
| 23) | Ból jamy ustnej i gardła w tym ból jamy ustnej oraz ból jamy ustnej i gardła. |
| 24) | Obrzęk płuc w tym ostry obrzęk płuc i obrzęk płuc. |
| 25) | Ból brzucha w tym ból brzucha, ból w górnej części brzucha i dyskomfort w jamie brzusznej. |
| 26) | Wysypka w tym zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa i wysypka ze świądem. |
| 27) | Ostre uszkodzenie nerek w tym ostre uszkodzenie nerek, bezmocz, azotemia, nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych i martwica kanalików nerkowych. |
| 28) | Uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i złe samopoczucie. |
| 29) | Obrzęk w tym obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk twarzy i opuchlizna obwodowa |
| 30) | Ból w tym ból i ból kończyny. |
| * | Częstość w oparciu o wartości laboratoryjne. Pacjentów uwzględniono tylko w najwyższym stopniu nasilenia po pomiarze wyjściowym. |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W trwającym badaniu klinicznym z udziałem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B (N=79) zespół uwalniania cytokin był zgłaszany u 77% pacjentów (u 48% w stopniu nasilenia 3. lub 4.). W ciągu 30 dni od infuzji tisagenlecleucelu miały miejsce dwa zgony, w tym jednego pacjenta, który zmarł z powodu postępującej białaczki w warunkach możliwego zespołu uwalniania cytokin oraz jednego pacjenta, u którego wystąpił śmiertelny krwotok śródczaszkowy w przebiegu zespołu uwalniania cytokin który ustąpił, brzuszny zespół kompartmentowego, koagulopatii i niewydolności nerek.

W trwającym badaniu klinicznym z DLBCL (N=115), zespół uwalniania cytokin był zgłaszany u 57% pacjentów (u 23% w stopniu nasilenia 3. lub 4.).

Nasilenie zespołu uwalniania cytokin było oceniane w skali Penn w następujący sposób:
 stopień 1: reakcje łagodne, reakcje wymagające leczenia podtrzymującego; stopień 2: reakcje umiarkowane, reakcje wymagające terapii podawanych dożylnie; stopień 3: reakcje ciężkie, reakcje wymagające leków wazopresyjnych w małych dawkach lub suplementacji tlenem; stopień 4: reakcje zagrażające życiu, reakcje wymagające dużych dawek leków wazopresyjnych lub intubacji;
 stopień 5: zgon.

Postępowanie kliniczne w zespole uwalniania cytokin, patrz punkt 4.4 i Tabela 1.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

U pacjentów z ALL z komórek B ciężkie zakażenia (stopnia 3. i wyższego), które mogą zagrażać życiu pacjenta lub powodować zgon wystąpiły u 48% pacjentów po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia) wyniosła 73% (zakażenia nieokreślone 57%, wirusowe 38%, bakteryjne 27% i grzybicze 15%) (patrz punkt 4.4). U 43% pacjentów wystąpiły zakażenia dowolnego rodzaju w ciągu 8 tygodni od infuzji produktu leczniczego Kymriah.

U pacjentów z DLBCL ciężkie zakażenia (stopnia 3. i wyższego), które mogą zagrażać życiu pacjenta lub powodować zgon wystąpiły u 34% pacjentów. Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia) wyniosła 58% (zakażenia nieokreślone 48%, bakteryjne 15%, grzybicze 11% i wirusowe 11%) (patrz punkt 4.4). U 37% pacjentów wystąpiły zakażenia dowolnego rodzaju w ciągu 8 tygodni.

Ciężką gorączkę neutropeniczną (stopnia 3. lub 4.) obserwowano u 34% dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B oraz u 17% pacjentów z DLBCL. Postępowanie z gorączką neutropeniczną przed infuzją i po infuzji produktu leczniczego Kymriah, patrz punkt 4.4.

Długotrwałe cytopenie

Cytopenie są bardzo częste na podłożu wcześniej stosowanych chemioterapii i leczenia produktem Kymriah.

U wszystkich dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B występowały cytopenie o 3. lub 4. stopniu nasilenia na pewnym etapie po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Do objawów cytopenii o 3. i 4. stopniu nasilenia nieustępujących do dnia 28. po infuzji produktu leczniczego Kymriah na podstawie wyników badań laboratoryjnych należały zmniejszona liczba krwinek białych (57%), granulocytów obojętnochłonnych (54%), limfocytów (44%) i trombocytów (42%) oraz zmniejszone stężenie hemoglobiny (13%).

U wszystkich dorosłych pacjentów z DLBCL występowały cytopenie stopnia 3. i 4. na pewnym etapie po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Do objawów cytopenii stopnia 3. i 4. nieustępujących do dnia 28. na podstawie wyników badań laboratoryjnych należały zmniejszona liczba trombocytów (39%), limfocytów (29%), granulocytów obojętnochłonnych (25%) i krwinek białych (21%) oraz zmniejszone stężenie hemoglobiny (14%).

Neurologiczne działania niepożądane

Większość toksycznych zdarzeń neurologicznych wystąpiła w ciągu 8 tygodni po infuzji i były one przemijające.

U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B objawy encefalopatii i (lub) stanu majaczeniowego wystąpiły u 39% pacjentów (u 10% pacjentów miały 3. lub 4. stopień nasilenia) w ciągu 8 tygodni od infuzji produktu leczniczego Kymriah. U pacjentów z DLBCL objawy encefalopatii i (lub) stanu majaczeniowego wystąpiły u 20% pacjentów (u 11% pacjentów miały 3. lub 4. stopień nasilenia) w ciągu 8 tygodni od infuzji produktu leczniczego Kymriah.

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemię zgłaszano u 53% pacjentów leczonych produktem Kymriah z powodu r/r ALL oraz u 17% pacjentów z r/r DLBCL.

Hipogammaglobulinemia może wystąpić u kobiet w ciąży, które otrzymywały produkt leczniczy Kymriah. U noworodków matek leczonych produktem Kymriah należy oznaczyć stężenie immunoglobulin.

Immunogenność

W badaniach klinicznych humoralną immunogenność tisagenlecleucelu mierzono oznaczając przeciwciała przeciwko mysim receptorom CAR19 (anty-mCAR19) w surowicy przed podaniem i po podaniu. Większość pacjentów uzyskała pozytywny wynik badania na obecność przeciwciał anty-mCAR19 przed podaniem dawki leku u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL (B2202, 91,1%) oraz u dorosłych pacjentów z DLBCL (C2201, 93,9%).

Przeciwciała anty-mCAR19 wywołane leczeniem wykryto u 40,5% dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL oraz u 8,7% dorosłych pacjentów z DLBCL. Wcześniejsze występowanie przeciwciał i występowanie przeciwciał wywołanych leczeniem nie było związane z wpływem na odpowiedź kliniczną ani nie miało wpływu na rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Nie ma dowodów na to, że wcześniejsza obecność przeciwciał anty-mCAR19 lub występowanie przeciwciał anty-mCAR19 wywołanych leczeniem wpływa na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność produktu Kymriah.

Odpowiedzi świadczące o występowaniu immunogenności związanej z limfocytami T nie były obserwowane u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B oraz u dorosłych pacjentów z r/r DLBCL.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: L01XX71.

Mechanizm działania

Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z nawracającą lub oporną na leczenie (r/r) ALL z komórek B były oceniane łącznie u 203 pacjentów w jednym rejestracyjnym (B2202, N=79) i dwóch uzupełniających (B2205J, N=64 i B2101J, N=60) otwartych badaniach fazy I/II z jedną grupą badawczą. Od wszystkich pacjentów pobrano produkty leukaferazy, które były przechowywane w bardzo niskiej temperaturze przed włączeniem lub podczas włączania do badania.

Badanie rejestracyjne B2202 (ELIANA) to wielośrodkowe badanie II fazy z jedną grupą badawczą, prowadzone u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ALL z komórek B. Spośród 97 pacjentów włączonych do badania 79 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah; u 8 pacjentów (8%) wytworzenie produktu Kymriah nie było możliwe; powody zakończenia udziału w badaniu przed infuzją produktu leczniczego Kymriah obejmowały zgon (n=7; 7%) lub zdarzenia niepożądane (n=3; 3%) w okresie oczekiwania na wytworzenie produktu leczniczego Kymriah w badaniu klinicznym. Mediana czasu trwania obserwacji w badaniu definiowanej jako czas od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty ukończenia lub przerwania udziału w obserwacji przed datą odcięcia danych wyniosła 16,0 miesięcy (zakres: 0,4-34,4). Mediana czasu od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty odcięcia danych wyniosła 24,2 miesiąca (zakres: 4,5-35,1). Badanie nadal trwa.

Najważniejsze dane wyjściowe dotyczące pacjentów włączonych do badania i pacjentów, którym podano infuzję są przedstawione w Tabeli 3. Większość pacjentów (69/79, 87%) otrzymała terapię pomostową oczekując na produkt leczniczy Kymriah. Łącznie 76 z 79 pacjentów (96%), którzy otrzymali infuzję produktu leczniczego Kymriah, po włączeniu do badania i przed infuzją pojedynczej dawki produktu Kymriah otrzymało także chemioterapię limfodeplecyjną (kondycjonowanie chemioterapią limfodeplecyjną, patrz punkt 4.2).

Tabela 3 Badanie B2202: Dane wyjściowe w populacji pacjentów włączonych do badania i pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku

	Pacjenci włączeni do badania N=97 n (%)	Pacjenci, którzy otrzymali infuzję leku N=79 n (%)
Wiek (lata)		
Średnia (odchylenie standardowe)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediana (minimum – maksimum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Kategoria wiekowa (lata) - n (%)		
<10 lat	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 lat i <18 lat	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 lat	17 (17,5)	14 (17,7)
Płeć - n (%)		
Mężczyźni	54 (55,7)	45 (57,0)
Kobiety	43 (44,3)	34 (43)
Stan choroby (%)		
Pierwotna, oporna na leczenie ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Nawrót choroby ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Pierwotna, oporna na leczenie: Nigdy nie występowała morfologiczna remisja całkowita (CR) przed badaniem;		
² Nawrót choroby: Występował przynajmniej jeden nawrót przed badaniem		

Skuteczność ustalano na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli całkowitego wskaźnika remisji (ang. overall remission rate, ORR), który obejmuje najlepszą odpowiedź całkowitą jako remisję całkowitą (CR) lub remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) w ciągu 3 miesięcy po infuzji, określanego przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC), a także drugorzędowych punktów końcowych obejmujących czas trwania remisji (ang. duration of remission, DOR) oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRi z minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) wynoszącą <0,01% w cytometrii przepływowej (MRD-ujemni). Wyniki tego badania w zakresie skuteczności, patrz Tabela 4. ORR był spójny we wszystkich podgrupach. U ośmiu pacjentów (10,1%), którzy osiągnęli CR/CRi po infuzji produktu leczniczego Kymriah wykonano następnie transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych podczas remisji; z tej grupy u 6 pacjentów (7,6%) transplantację wykonano w ciągu pierwszych 6 miesięcy po infuzji, podczas remisji. Produkt leczniczy Kymriah był podawany w ośrodku zakwalifikowanym do leczenia produktem Kymriah podczas hospitalizacji lub w trybie ambulatoryjnym.

Tabela 4 Badanie B2202: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B

Pierwszorzędowy punkt końcowy	Pacjenci włączeni N=97	Pacjenci, którzy otrzymali infuzję N=79
Całkowity wskaźnik remisji (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)
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy	N=97	N=79
CR lub CRi, szpik kostny MRD-ujemny ^{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
Czas trwania remisji (DOR)⁷	N=65	N=65
% prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 12 miesiącach	66,3	66,3
% prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 18 miesiącach	66,3	66,3
Mediana (miesiące) (95% CI)	Nie osiągnięto (20,0; NE ⁹)	Nie osiągnięto (20,0; NE)
Inny drugorzędowy punkt końcowy	N=97	N=79
Przeżycie całkowite (OS) ⁸		
% prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach	69,8	76,4
% prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach	56,9	66,3
Mediana (miesiące) (95% CI)	Nie osiągnięto (19,4; NE)	Nie osiągnięto (28,2; NE)
¹	Wymaga, aby stan remisji utrzymywał się przez co najmniej 28 dni przy braku dowodów klinicznych na nawrót choroby.	
²	Nominalna, jednostronna, dokładna wartość p na podstawie H0: ORR ≤20% w por. z Ha: ORR >20%	
³	CR (remisję całkowitą) definiowano jako <5% blastów w szpiku kostnym, blasty krążące we krwi powinny wynosić <1%, brak dowodów na chorobę pozaszpikową i pełna regeneracja morfologii krwi obwodowej (płytki krwi >100 000/μl i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych [ANC] >1 000/μl) przy braku transfuzji krwi.	
⁴	CRi (remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną) definiowano jako <5% blastów w szpiku kostnym, blasty krążące we krwi powinny wynosić <1%, brak dowodów na występowanie choroby pozaszpikowej oraz brak pełnej regeneracji morfologii krwi obwodowej, przy obecności lub braku transfuzji krwi.	
⁵	Określenie „MRD (minimalna choroba resztkowa)-ujemny” było definiowane jako MRD w badaniu cytometrii przepływowej <0,01%.	
⁶	Nominalna, jednostronna, dokładna wartość p na podstawie H0: Wskaźnik remisji MRD-ujemnej ≤15% w por. z Ha: >15%.	
⁷	DOR definiowano jako czas od początku CR lub CRi do nawrotu lub zgonu z powodu wskazania podstawowego, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej (N=65).	
⁸	OS definiowano jako czas od daty infuzji produktu Kymriah do daty zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku oraz czas od daty włączenia do badania do daty zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania.	
⁹	Niemożliwe do oszacowania	

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL) oceniano za pomocą kwestionariuszy PedsQL i EQ-5D wypełnianych przez pacjentów w wieku 8 lat i starszych (n=61). Wśród pacjentów z odpowiedzią (n=51) średnia (SD) zmiana w całkowitym wyniku PedsQL względem wartości początkowych wyniosła 13,1 (13,45) w miesiącu 3., 15,4 (16,81) w miesiącu 6. i 25,0 (19,09) w miesiącu 12., a średnia (SD) zmiana w wyniku EQ-5D VAS względem wartości początkowych wyniosła 16,0 (16,45) w miesiącu 3., 15,3 (18,33) w miesiącu 6. i 21,7 (17,14) w miesiącu 12. wskazując na klinicznie znaczącą całkowitą poprawę w HRQoL po infuzji produktu leczniczego Kymriah.

Badanie wspomagające B2205J (ENSIGN) było wielośrodkiem badaniem II fazy z jedną grupą badawczą, prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z komórek B. Badanie miało podobny plan i włączono do niego porównywalne populacje pacjentów, jak w badaniu rejestracyjnym B2202. Główną różnicę pomiędzy tymi dwoma badaniami stanowiła definicja pierwszorzędnego punktu końcowego oceny skuteczności, czyli ORR, który był mierzony w ciągu 6 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Kymriah w badaniu B2205J w porównaniu z 3 miesiącami w badaniu rejestracyjnym. Spośród 75 pacjentów włączonych do badania 64 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah; dla 5 pacjentów (6,7%) produkt Kymriah nie mógł zostać wytworzony, a 6 pacjentów (8,0%) zmarło oczekując na wytworzenie produktu leczniczego Kymriah w badaniu klinicznym. Mediana czasu trwania obserwacji w badaniu definiowana jako czas od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty ukończenia lub przerwania udziału w obserwacji przed datą odcięcia danych w analizach końcowych wyniosła 12,2 miesiąca (zakres (0,4-49,3)). Mediana czasu od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty odcięcia danych wyniosła 31,7 miesiąca (zakres: 17,6-56,0).

W grupie pacjentów, którzy otrzymali infuzję mediana wieku wyniosła 12,5 roku (zakres: 3 do 25), 34 osoby były płci żeńskiej (53,1%), a 30 pacjentów (46,9%) było płci męskiej, u 10,9% występowała choroba pierwotnie oporna na leczenie, u 89,1% występował nawrót choroby, a u 43,8% pacjentów przeprowadzono wcześniej co najmniej jedno przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Wyściowa charakterystyka choroby była podobna u włączonych pacjentów pod względem wieku (mediana wieku 13,0 lat, zakres: 3 do 25), płci (46,7% kobiet i 53,3% mężczyzn), pierwotnej oporności (10,7%) i wcześniejszych transplantacji w wywiadzie (42,7%). Większość pacjentów, którym podano infuzję (57/64, 89,1%) otrzymała chemioterapię pomostową oczekując na produkt leczniczy Kymriah. Łącznie 60 z 64 pacjentów (93,8%), którzy otrzymali infuzję produktu leczniczego Kymriah otrzymało także chemioterapię limfodeplecyjną po włączeniu do badania i przed infuzją pojedynczej dawki produktu leczniczego Kymriah.

Skuteczność ustalano na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli ORR, który obejmował najlepszą odpowiedź całkowitą jako CR lub CRi utrzymujące się przez co najmniej 28 dni w ciągu 6 miesięcy po infuzji, określanego przez IRC, a także drugorzędowych punktów końcowych obejmujących DOR, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRi przy statusie choroby MRD-ujemnym, oraz OS. Wśród pacjentów, którzy otrzymali infuzję, ORR wykazano u 45 pacjentów (70,3%; 59,4% CR i 10,9% CRi). CR/CRi oraz z MRD-ujemnym statusem choroby w szpiku kostnym zgłoszono u 43 pacjentów (67,2%). Mediana DOR nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 12 miesiącach wyniosło 70,5%. Prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach wyniosło 54,7%, a medianę OS oszacowano na 29,9 miesiąca (95% CI: 15,1; 42,4). Wyniki dotyczące OS zostały potwierdzone w zaktualizowanych analizach OS (tj. mediana OS 29,9 miesiąca [95% CI: 15,2; NE] z 57,6% prawdopodobieństwem przeżycia po 24 miesiącach; przy medianie obserwacji pod kątem OS wynoszącej 25,9 miesiąca), obejmujących pacjentów, którzy przeszli do oddzielnego długoterminowego badania kontrolnego. U siedmiu pacjentów (10,9%), którzy osiągnęli CR/CRi po infuzji produktu leczniczego Kymriah wykonano następnie transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych podczas remisji w trakcie badania, a u 5 z tych pacjentów (7,8%) transplantację wykonano w ciągu pierwszych 6 miesięcy po infuzji. Wyniki dotyczące skuteczności zgłaszane w odniesieniu do włączonych pacjentów (n=75) wykazały ORR = 60,0% (50,7% CR i 9,3% CRi; 57,3% ze statusem MRD-ujemnym w szpiku kostnym). Przeżycie całkowite zgłaszane w populacji włączonej do badania jest zgodne z populacją, która otrzymała infuzję.

Szczególne populacje pacjentów

Nie obserwowano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania pomiędzy podgrupami pacjentów w różnym wieku.

Pacjenci z czynną białaczką w OUN

Spośród czterech pacjentów z czynną białaczką w OUN (tj. OUN-3) włączonych do badania B2101J, u trzech wystąpił zespół uwalniania cytokin (stopnia 2-4) i przejściowe zaburzenia neurologiczne (stopnia 1-3), które ustąpiły w ciągu 1-3 miesięcy od infuzji. Jeden pacjent zmarł z powodu progresji choroby, a pozostałych trzech pacjentów osiągnęło CR lub CRi i nadal żyje po 1,5-2 latach od infuzji.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia produktem Kymriah u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie (r/r) rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), którzy otrzymali ≥ 2 linie chemioterapii, w tym rytuksymab i antracyklinę lub u których doszło do nawrotu po autologicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), oceniano w otwartym, rejestracyjnym badaniu z jedną grupą badawczą. Pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B z licznymi komórkami T i (lub) histiocytami (ang. T-cell rich/histiocyte-rich large B-cell lymphoma, THRBCL), pierwotnym skórnym chłoniakiem z dużych komórek B, chłoniakiem pierwotnym śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL), EBV-dodatnim DLBCL wieku podeszłego, transformacją Richtera i chłoniakiem Burkitta nie byli włączani do badania C2201.

Badanie rejestracyjne C2201 (JULIET) to wieloośrodkowe badanie II fazy z jedną grupą badawczą, prowadzone z udziałem dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL. Spośród 167 pacjentów włączonych do badania, 115 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah. Około 31% pacjentów zakończyło udział w badaniu przed podaniem produktu Kymriah w infuzji. Dla 13 pacjentów (8%) produkt leczniczy Kymriah nie mógł być wytworzony. Innymi przyczynami zakończenia udziału w badaniu przed infuzją produktu leczniczego Kymriah były: zgon (n=16; 10%), decyzja lekarza/progresja choroby podstawowej (n=16; 10%), decyzja pacjenta (n=2; 1%), odchylenie od protokołu (n=1, 1%) lub zdarzenia niepożądane (n=4; 2%) w okresie oczekiwania na wytworzenie produktu Kymriah w badaniu klinicznym. Mediana czasu trwania obserwacji w badaniu definiowanajako czas od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty ukończenia lub przerwania obserwacji przed datą odcięcia danych wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 0,4-35,6). Mediana czasu od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty odcięcia danych wyniosła 26,0 miesięcy (zakres: 9,7-38,2). Badanie nadal trwa.

Najważniejsze dane wyjściowe dotyczące pacjentów włączonych do badania i pacjentów, którym podano infuzję są przedstawione w Tabeli 5. Od wszystkich pacjentów pobrano materiał początkowy leukaferazy, a następnie przechowywano go w bardzo niskiej temperaturze przed rozpoczęciem badania lub w trakcie jego trwania. Większość pacjentów (103/115, 90%) otrzymała terapię pomostową w celu stabilizacji choroby. Rodzaj i czas trwania terapii pomostowej pozostawiono do uznania lekarza. 107/115 pacjentów (93%) otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Produkt leczniczy Kymriah podawano w postaci dożylniej infuzji pojedynczej dawki leku ($0,6-6,0 \times 10^8$ żywotnych limfocytów T z obecnością receptora CAR), w wykwalifikowanym ośrodku prowadzącym leczenie produktem Kymriah, podczas hospitalizacji lub w warunkach ambulatoryjnych.

Tabela 5 Badanie C2201: Dane wyjściowe w populacji pacjentów włączonych do badania i pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku

	Pacjenci włączeni do badania N=167 n (%)	Pacjenci, którzy otrzymali infuzję leku N=115 n (%)
Wiek (lata)		
Średnia (odchylenie standardowe)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediana (minimum – maksimum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Kategoria wiekowa (lata) - n (%)		
<65 lat	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 lat	47 (28,1)	26 (22,6)
Płeć - n (%)		
Mężczyźni	105 (62,9)	71 (61,7)
Kobiety	62 (37,1)	44 (38,3)
Wcześniejsze przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (SCT) - n (%)		
Nie	93 (55,7)	59 (51,3)
Tak	74 (44,3)	56 (48,7)
Choroba w stadium III/IV w chwili przystąpienia do badania - n (%)		
Nie	36 (21,6)	27 (23,5)
Tak	131 (78,4)	88 (76,5)
Liczba wcześniejszych rzutów terapii przeciwnowotworowej – 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)
Stan choroby (%)		
Oporność na ostatni rzut leczenia	98 (58,7)	63 (54,8)
Nawrót do ostatniego rzutu leczenia	69 (41,3)	52 (45,2)

Skuteczność produktu leczniczego Kymriah oceniano za pomocą pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli najlepszego wskaźnika odpowiedzi całkowitej (ORR), który obejmuje odpowiedź całkowitą (CR) i odpowiedź częściową (ang. partial response, PR) określaną przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC), a także za pomocą drugorzędowych punktów końcowych, w tym czasu trwania odpowiedzi (Tabela 6).

Tabela 6 Badanie C2201: Wyniki dotyczące skuteczności u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia systemowego

	Pacjenci włączeni do badania N=167	Pacjenci, którzy otrzymali infuzję N=115
Pierwszorzędowy punkt końcowy¹	N=147	N=99
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) (CR+PR)², n (%) 95% CI	53 (36,1) (28,3; 44,4)	53 (53,5) (43,2; 63,6)
CR, n (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Odpowiedź po 3 miesiącach	N=147	N=99
ORR (%)	39 (26,5)	39 (39,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Odpowiedź po 6 miesiącach	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)³	N=53	N=53
Mediana (miesiące) (95% CI)	Nie osiągnięto (10,0; NE ⁵)	Nie osiągnięto (10,0; NE ⁵)
% prawdopodobieństwo braku nawrotu po 12 miesiącach	63,2	63,2
% prawdopodobieństwo braku nawrotu po 18 miesiącach	63,2	63,2
Inne drugorzędowe punkty końcowe	N=167	N=115
Przeżycie całkowite (OS)⁴		
% prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach	40,9	47,9
% prawdopodobieństwo braku nawrotu po 24 miesiącach	32,5	39,1
Mediana (miesiące) (95% CI)	8,2 (5,8; 11,7)	10,3 (6,6; 21,1)
¹	Pierwszorzędowy punkt końcowy był analizowany u wszystkich pacjentów, dla których produkt leczniczy Kymriah został wytworzony w zakładzie produkcyjnym firmy Novartis w Stanach Zjednoczonych.	
²	ORR to odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą (BOR) obejmującą CR lub PR na podstawie kryteriów odpowiedzi z Lugano (Cheson 2014); pacjentom, którzy nie otrzymali infuzji przypisano BOR=nieznana (tj. pacjenci bez odpowiedzi)	
³	DOR definiowano jako czas od osiągnięcia CR lub PR do wystąpienia nawrotu lub zgonu z powodu DLBCL, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi jako pierwsze.	
⁴	OS definiowano jako czas od daty infuzji produktu Kymriah do daty zgonu z dowolnej przyczyny (N=115) oraz czas od daty włączenia do daty zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów włączonych do badania (N=167).	
⁵	Niemożliwe do oszacowania.	

Wśród 40 pacjentów, którzy osiągnęli CR, u 15 pacjentów początkowo wystąpiła całkowita odpowiedź w postaci PR, która wraz z upływem czasu poprawiła się do CR; u większości pacjentów (13/15) doszło do zmiany PR na CR w ciągu 6 miesięcy po infuzji tisagenlecleucelu. ORR był spójny we wszystkich podgrupach.

Szczególne populacje pacjentów

Brak jest wystarczających danych pozwalających stwierdzić, czy istnieją jakiegokolwiek różnice w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania pomiędzy podgrupami pacjentów w różnym wieku, chociaż korzyści kliniczne i doświadczenie z bezpieczeństwem stosowania u starszych pacjentów z DLBCL w wieku powyżej 65 lat (23% populacji badania) były porównywalne, jak w całej populacji badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kymriah w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w następujących stanach: a) leczenie chłoniaka limfoblastycznego z komórek B i b) leczenie nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ALL z komórek B i nawracającym/opornym na leczenie DLBCL zazwyczaj początkowo następowało szybkie rozprzestrzenianie się tisagenlecleucelu, a następnie wolniejszy spadek stężenia opisany funkcją dwuwykładniczą.

Kinetyka komórkowa u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B

Podsumowanie parametrów kinetyki komórkowej tisagenlecleucelu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL z komórek B przedstawiono w Tabeli 7 poniżej. Maksymalna ekspansja (C_{max}) była około 1,6-krotnie większa u pacjentów z CR/CRi (n=103) w porównaniu z pacjentami bez odpowiedzi (NR) (n=10), co stwierdzano na podstawie pomiarów metodą qPCR. Opóźnioną i mniejszą ekspansję obserwowano u pacjentów bez odpowiedzi w porównaniu z pacjentami z CR/CRi.

Tabela 7 Parametry kinetyki komórkowej tisagenlecleucelu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ALL z komórek B (badania B2202 i B2205J)

Parametr	Statystyczne zestawienie zbiorcze	Pacjenci z odpowiedzią (CR/CRi) N=105	Pacjenci bez odpowiedzi (NR) N=12
C_{max} (kopii/ μ g)	Średnia geometryczna (CV%), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (dni)	Mediana [min;max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (kopii/ μ g*dobę)	Średnia geometryczna (CV%), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (dni)	Średnia geometryczna (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Mediana [min;max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Kinetyka komórkowa u dorosłych pacjentów z DLBCL

Podsumowanie parametrów kinetyki komórkowej tisagenlecleucelu u pacjentów z DLBCL przedstawiono w Tabeli 8 poniżej.

Tabela 8 Parametry kinetyki komórkowej tisagenlecleucelu u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL

Parametr	Statystyczne zestawienie zbiorcze	Pacjenci z odpowiedzią (CR i PR) N=43	Pacjenci bez odpowiedzi (SD/PD/Status nieznany) N=72
C _{max} (kopii/μg)	Średnia geometryczna (CV%), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T _{max} (dni)	Mediana [min;max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC _{0-28d} (kopii/μg*dobę)	Średnia geometryczna (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
T _½ (dni)	Średnia geometryczna (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T _{last}	Mediana [min;max], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Dystrybucja

U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B wykazano, że tisagenlecleucel jest obecny we krwi i w szpiku kostnym przez okres dłuższy niż 2 lata. W dniu 28. stężenie tisagenlecleucelu w szpiku kostnym wynosiło 47,2% stężenia obecnego we krwi, natomiast w miesiącu 3. i 6. podział ten wynosił odpowiednio 68,3% i 69% w szpiku kostnym (badania B2202 i B2205J). Tisagenlecleucel również przemieszcza się do płynu mózgowo-rdzeniowego i utrzymuje się w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B (badanie B2101J) przez okres do 1 roku.

U dorosłych pacjentów z DLBCL (badanie C2201) tisagenlecleucel był wykrywany przez okres do 3 lat we krwi obwodowej i do 9. miesiąca w szpiku kostnym u pacjentów z odpowiedzią całkowitą. W dniu 28. stężenie tisagenlecleucelu w szpiku kostnym wynosiło blisko 70% stężenia obecnego we krwi, a w miesiącu 3. wynosiło ono 50% zarówno u pacjentów z odpowiedzią, jak i bez odpowiedzi na leczenie.

Eliminacja

Profil eliminacji produktu leczniczego Kymriah obejmuje zmniejszenie jego ilości według funkcji dwuwykładniczej we krwi obwodowej i w szpiku kostnym.

Liniowość lub nieliniowość

Nie ma widocznego związku pomiędzy dawką a AUC_{0-28d} i C_{max}.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wykres rozproszenia parametrów kinetyki komórkowej w zależności od wieku (22-76 lat) nie wykazał występowania istotnego związku pomiędzy parametrami kinetyki komórkowej (AUC_{0-28d} i C_{max}) a wiekiem.

Płeć

Płeć nie jest istotną cechą wpływającą na ekspansję tisagenlecleucelu u pacjentów z ALL z komórek B i u pacjentów z DLBCL. W badaniach B2202 43% kobiet i 57% mężczyzn otrzymało produkt Kymriah, a w badaniu C2201 38% kobiet i 62% mężczyzn otrzymało produkt Kymriah.

Rasa/grupa etniczna

Istnieją ograniczone dowody na to, że przynależność rasowa/etniczna wpływa na ekspansję produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL i DLBCL. W badaniu B2202 uczestniczyło 73,4% pacjentów rasy kaukaskiej, 12,7% pacjentów rasy azjatyckiej i 13,9% pacjentów z innych grup etnicznych. W badaniu C2201 uczestniczyło 85% pacjentów rasy kaukaskiej, 9% pacjentów rasy azjatyckiej, 4% pacjentów rasy czarnej lub afroamerykańskiej oraz trzech pacjentów (3%) o nieznanym przynależności rasowej.

Masa ciała

U pacjentów z ALL i DLBCL w zakresie masy ciała (ALL: od 14,4 do 137kg; DLBCL: od 38,4 do 186,7 kg) wykres rozproszenia przedstawiający parametry kinetyki komórkowej oznaczane metodą qPCR w zależności od masy ciała nie ujawnił wyraźnego związku pomiędzy parametrami kinetyki komórkowej a masą ciała.

Wcześniejsza transplantacja

Wcześniejsza transplantacja nie miała wpływu na ekspansję/utrzymywanie się produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B lub u pacjentów z DLBCL.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W ocenie nieklinicznego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kymriah rozpatrzono zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa związane z potencjalnym niekontrolowanym wzrostem komórkowym modyfikowanych limfocytów T w warunkach *in vitro* i *in vivo*, a także toksyczność związaną z dawką, biodystrybucją i utrzymywaniem się leku. Nie zidentyfikowano żadnego z tych zagrożeń na podstawie wspomnianych badań.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Testy genotoksyczności i badania rakotwórczości przeprowadzone na gryzoniach nie są właściwe do oceny ryzyka wystąpienia mutagenyzy insercyjnej związanego z zastosowaniem genetycznie modyfikowanych produktów terapii komórkowej. Brak jest alternatywnych modeli zwierzęcych.

Badania ekspansji w warunkach *in vitro* z użyciem CAR-dodatnich limfocytów T (Kymriah) pochodzących od zdrowych dawców i od pacjentów nie dostarczyły dowodów na transformację i (lub) uniesmiertelnienie limfocytów T. Badania prowadzone w warunkach *in vivo* na myszach o obniżonej odporności nie wykazały oznak świadczących o nieprawidłowym wzroście komórki lub objawów klonalnej ekspansji komórek przez okres do 7 miesięcy, co odpowiada najdłuższemu istotnemu okresowi obserwacji w mysich modelach o upośledzonej odporności. W produktach Kymriah pobranych od 14 pojedynczych dawców (12 pacjentów i 2 zdrowych ochotników) analizowano miejsce insercji wektora lentiwirusowego w genomie. Nie stwierdzono dowodów na preferencyjną integrację w pobliżu analizowanych genów lub preferencyjne odrastanie komórek zawierających analizowane miejsca integracji.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono nieklinicznych badań dotyczących bezpieczeństwa dla reprodukcji, ponieważ brak jest odpowiedniego modelu zwierzęcego.

Badania na młodych osobnikach zwierząt

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na młode osobniki zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gluukoza
Sodu chlorek
Roztwór ludzkiej albuminy
Dekstran 40 do wstrzykiwań
Dimetylosulfotlenek
Sodu glukonianu
Sodu octan
Potasu chlorek
Magnezu chlorek
N-acetylotryptofanian sodu
Kaprylan sodu
Glin
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

9 miesięcy.

Produkt należy podać natychmiast po rozmrożeniu. Po rozmrożeniu produktu należy przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C -25°C) i podać w infuzji w ciągu 30 minut, co pozwoli zachować maksymalną żywotność produktu; w czas ten wliczają się wszelkie przerwy w infuzji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -120°C, np. w pojemniku do przechowywania kriogenicznego (naczyniu Dewara) w parach ciekłego azotu.

Przechowywać w oryginalnej kasecie chroniącej worek infuzyjny.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Worki infuzyjne wykonane z kopolimeru etylenu i octanu winylu (EVA) z drenem do wlewów dożylnych wykonanym z polichlorku winylu (PVC) oraz łącznikiem typu luer spike wyposażonym w zatyczkę typu luer-lock zawierające 10-30 ml (worki 50 ml) lub 30-50 ml (worki 250 ml) dyspersji komórek.

Każdy worek infuzyjny jest umieszczony w aluminiowej kasecie.

Jedna dawka do indywidualnego leczenia zawiera 1 lub więcej worków infuzyjnych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Oględziny i rozmrażanie worka infuzyjnego (worków infuzyjnych)

Nie rozmrażać produktu do czasu, gdy będzie on gotowy do podania.

Podczas rozmrażania worka infuzyjny należy umieścić w drugim, sterylnym worku, aby uchronić porty od zanieczyszczenia oraz uniknąć wycieku na wypadek, gdyby worka okazał się nieszczelny, co jest mało prawdopodobne. Produkt Kymriah należy rozmrażać w temperaturze 37°C używając kąpeli wodnej lub metody rozmrażania na sucho do czasu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie już widoczny lód. Worka należy natychmiast wyjąć z urządzenia do rozmrażania i przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C -25°C) do momentu infuzji. Jeśli do podania zalecanej dawki pacjent otrzymuje więcej niż jeden worka infuzyjny, drugiego worka nie należy rozmrażać do czasu podania w infuzji zawartości poprzedniego worka.

Nie należy manipulować produktem leczniczym Kymriah. Na przykład przed infuzją nie należy przemywać produktu leczniczego Kymriah (odwirowywać i ponownie przygotowywać zawiesiny w nowym podłożu).

Przed rozmrożeniem worka infuzyjny (worki infuzyjne) należy ocenić pod kątem wszelkich przecięć lub pęknięć. Jeśli worka infuzyjny wydaje się uszkodzony lub nieszczelny, nie należy go używać i należy go wyrzucić zgodnie z lokalnie obowiązującymi procedurami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności, jakie należy zachować podczas transportowania i usuwania produktu leczniczego

Produkt leczniczy Kymriah powinien być transportowany na terenie ośrodka w zamkniętych, szczelnych pojemnikach odpornych na uszkodzenie.

Produkt leczniczy Kymriah zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki krwi ludzkiej. Należy przestrzegać lokalnie obowiązujących wytycznych dotyczących postępowania z odpadami biologicznymi podczas postępowania z nieużytym produktem leczniczym lub jego odpadami. Wszystkie materiały mające styczność z produktem leczniczym Kymriah (odpady stałe i płynne) należy traktować i usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1297/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23 sierpnia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Najważniejsze elementy:

Dostępność tocilizumabu i kwalifikacja ośrodka

Aby zminimalizować ryzyko związane z leczeniem produktem KYMRIA, Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by szpitale i powiązane z nimi ośrodki wydające produkt KYMRIA posiadały szczególne kwalifikacje, zgodnie z ustalonym programem kontroli dystrybucji.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w ośrodku natychmiastowy dostęp do tocilizumabu dla każdego pacjenta, jako leku wymaganego w postępowaniu z CRS. Szpitale powinny mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

Produkt KYMRIA będzie dostarczany wyłącznie do wykwalifikowanych szpitali i powiązanych z nimi ośrodków i tylko, jeśli fachowy personel medyczny uczestniczący w leczeniu pacjenta ukończył edukacyjny program szkoleniowy.

Program edukacyjny

Przed wprowadzeniem produktu KYMRIAH na rynek w każdym Kraju Członkowskim Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych z Narodowym Organem Rejestracyjnym.

Program edukacyjny dla fachowego personelu medycznego

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym Kraju Członkowskim, w którym produkt KYMRIAH będzie dostępny na rynku, cały fachowy personel medyczny zajmujący się przepisywaniem, wydawaniem i podawaniem produktu leczniczego KYMRIAH otrzymał dokument ze wskazówkami, mającymi na celu:

- ułatwienie rozpoznania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych
- ułatwienie postępowania z CRS i ciężkimi neurologicznymi działaniami niepożądanymi
- zapewnienie odpowiedniego monitorowania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych
- ułatwienie przekazania pacjentom wszystkich istotnych informacji
- zapewnienie odpowiedniego zgłaszania działań niepożądanych
- przedstawienie szczegółowych instrukcji dotyczących procedury rozmrażania
- zapewnienie dostępności w ośrodku tocilizumabu na każdego pacjenta, przed przystąpieniem do leczenia

Program edukacyjny dla pacjentów

Ma na celu poinformowanie i wyjaśnienie pacjentom:

- ryzyka CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych związanych z produktem KYMRIAH
- potrzeby natychmiastowego zgłaszania objawów lekarzowi prowadzącemu
- potrzeby pozostawania w bliskiej odległości od ośrodka, w którym podano pacjentowi KYMRIAH przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji produktu leczniczego KYMRIAH
- potrzeby noszenia zawsze przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Dla dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania – w tym bezpieczeństwa długotrwałego stosowania – produktu Kymriah, Wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ALL i DLBCL	Aktualizacje raportów: Coroczne raporty o bezpieczeństwie stosowania i raporty okresowe co 5 lat Ostateczny raport o wynikach badania: Grudzień 2038 r.
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): W celu dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL w wieku poniżej 3 lat, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ALL	Aktualizacje raportów: Dołączone jako część corocznych raportów z nieinterwencyjnego badania PASS Raport końcowy: grudzień 2023 r.
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): W celu dalszej oceny skuteczności produktu Kymriah u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć prospektywne badanie obserwacyjne z udziałem pacjentów z r/r DLBCL, na podstawie danych z rejestru, którego punkt końcowy dotyczący skuteczności będzie zgodny z badaniem C2201, z uwzględnieniem szczegółowych informacji o czasie cyklu wytwarzania (tj. czasie od ostatniego nawrotu lub potwierdzenia oporności choroby, czasie od decyzji do leczenia i czasie od leukaferzy do infuzji)	czerwiec 2022 r.
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): Dla dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL, wnioskodawca powinien przedłożyć wyniki 24- miesięcznej obserwacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku w badaniu C2201. Ponadto, wnioskodawca powinien przedłożyć końcowy CSR, z uwzględnieniem 5-letniego okresu obserwacji	Aktualizacja raportu: listopad 2020 r. Końcowy CSR: sierpień 2023 r.
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): Dla dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL, wnioskodawca powinien przedłożyć wyniki badania CCTL019H2301 – otwartego badania III fazy z produktem Kymriah w porównaniu z leczeniem standardowym u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym z komórek B.	czerwiec 2022 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WORKA INFUZYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji
tisagenlecleucel (żywe CAR+ limfocyty T)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Autologiczne ludzkie limfocyty T zmodyfikowane genetycznie *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR) anti-CD19.
Zawiera $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 CAR+, żywotnych limfocytów T.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: glukozę, sodu chlorek, roztwór ludzkiej albuminy, dekstran 40 do wstrzykiwań, dimetylosulfotlenek, sodu glukonian, sodu octan, potasu chlorek, magnezu chlorek, N-acetylotryptofanian sodu, kaprylan sodu, glin, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji
10 ml – 50 ml na worek.

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI> PODANIA

Podanie dożylnie
Nie stosować filtrów usuwających leukocyty.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -120°C; nie rozmrażać produktu do czasu użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Zawiera komórki modyfikowane genetycznie.
Usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Imię i nazwisko:

Data urodzenia: {DD MMM RRRR }

Aph ID/DIN:

Nr serii:

Worek x

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta lub opiekuna

Kymriah 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji tisagenlecleucel (CAR+ żywotne limfocyty T)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.
- Lekarz wyda pacjentowi Kartę Ostrzegawczą Pacjenta. Należy ją uważnie przeczytać i postępować zgodnie z zawartymi w niej wskazówkami.
- Należy zawsze okazywać kartę Ostrzegawczą Pacjenta lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyt ambulatoryjnych lub pobytu w szpitalu.
- Informacja zawarta w tej ulotce dotyczy pacjenta pełnoletniego lub dziecka – jednak w ulotce będzie zawsze używane określenie „pacjent”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kymriah i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kymriah
3. W jaki sposób podaje się lek Kymriah
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kymriah
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kymriah i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Kymriah

Lek Kymriah, znany także pod nazwą tisagenlecleucel, jest wytwarzany z własnych krwinek białych pacjenta nazywanych limfocytami T. Limfocyty T są ważne dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego (układu obronnego organizmu).

Jak działa lek Kymriah?

Limfocyty T są pobierane z krwi pacjenta, a następnie do limfocytów T zostaje wprowadzony nowy gen, tak, by mogły one skierować swoje działanie przeciwko komórkom nowotworowym w organizmie pacjenta. Po podaniu leku Kymriah we wlewie do krwi zmodyfikowane limfocyty T odszukują i niszczą komórki nowotworowe.

W jakim celu lek Kymriah jest stosowany

Lek Kymriah jest stosowany w leczeniu:

- **Ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ALL z komórek B)** – rodzaju nowotworu dotyczącego pewnego innego typu białych krwinek. Ten lek może być stosowany u dzieci i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, chorych na ten rodzaj nowotworu.
- **Rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL)** – innego rodzaju nowotworu dotyczącego pewnego typu białych krwinek, głównie w węzłach chłonnych. Ten lek może być stosowany u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z tym rodzajem nowotworu.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Kymriah lub przyczyny, dla której ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kymriah

Pacjent nie powinien otrzymywać leku Kymriah:

- jeśli ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien zasięgnąć porady lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Kymriah został wyprodukowany z własnych krwinek białych pacjenta i może być podany tylko konkretnemu pacjentowi.

Przed otrzymaniem leku Kymriah należy poinformować lekarza, jeśli:

- Pacjent otrzymał przeszczep komórek macierzystych w ciągu ostatnich 4 miesięcy. Lekarz prowadzący sprawdzi, czy u pacjenta występują przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Dzieje się tak wówczas, gdy przeszczepione komórki atakują organizm pacjenta, wywołując takie objawy, jak wysypka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce.
- U pacjenta występuje choroba płuc, serca lub problemy z ciśnieniem krwi (niskie lub podwyższone).
- Pacjent zauważy, że choroba nowotworowa nasila się. W przypadku białaczki objawami mogą być: gorączka, osłabienie, krwawienie z dziąseł, wylewy podskórne. W przypadku chłoniaka objawami mogą być: gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, osłabienie, nocne poty i nagła utrata masy ciała.
- U pacjenta występuje zakażenie. Zakażenie będzie leczone przed wlewem leku Kymriah.
- U pacjenta występowało wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C lub zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).
- Pacjentka jest w ciąży, uważa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią” oraz „Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn” poniżej).
- Pacjent otrzymał szczepienie w ciągu ostatnich 6 tygodni lub planuje poddać się szczepieniu w ciągu najbliższych kilku miesięcy.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy porozmawiać z lekarzem przed otrzymaniem leku Kymriah.

Badania diagnostyczne i kontrolne

Przed podaniem pacjentowi leku Kymriah lekarz prowadzący wykona następujące badania:

- Sprawdzi czynność płuc, serca i ciśnienie krwi.
- Sprawdzi, czy u pacjenta nie występują objawy zakażenia; wszelkie zakażenia będą leczone przed otrzymaniem leku Kymriah.
- Sprawdzi, czy chłoniak lub białaczka występujące u pacjenta nasilają się.
- Sprawdzi, czy u pacjenta nie występują objawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która może rozwinąć się po transplantacji.
- Sprawdzi stężenie kwasu moczowego we krwi i określi liczbę komórek nowotworowych we krwi. To pozwoli stwierdzić, czy u pacjenta istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia choroby zwanej zespołem rozpadu guza. Pacjent może otrzymać leki pomagające zapobiec temu stanowi.
- Sprawdzi obecność zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub wirusem HIV.

Po podaniu pacjentowi leku Kymriah

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących objawów:

- Gorączka, która może być objawem zakażenia. Lekarz będzie regularnie kontrolował morfologię krwi, ponieważ liczba krwinek i innych składników krwi pacjenta może się zmniejszyć.
- Należy mierzyć temperaturę ciała dwa razy na dobę przez 3-4 tygodnie po leczeniu lekiem Kymriah. Jeśli temperatura ciała jest podwyższona, należy natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego.
- Skrajne zmęczenie, osłabienie lub duszność, które mogą być objawami braku krwinek czerwonych.
- Łatwiejsze krwawienie lub powstawanie siniaków, co może być objawem małej liczby komórek krwi zwanych płytkami krwi.
- Może wystąpić wpływ na wyniki pewnego rodzaju testów na HIV – należy zapytać o to lekarza prowadzącego.

Lekarz prowadzący będzie regularnie monitorował morfologię krwi pacjenta po podaniu leku Kymriah, ponieważ u pacjenta może wystąpić zmniejszenie liczby komórek krwi i innych elementów krwi.

Pacjent nie może być dawcą krwi, narządów, tkanek lub komórek.

Dzieci i młodzież

- Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem dzieci w wieku poniżej 3 lat z ALL z komórek B.
- Leku Kymriah nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu DLBCL. Wynika to z faktu, że lek Kymriah nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Kymriah a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym lekach dostępnych bez recepty. Wynika to z faktu, że inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Kymriah.

W szczególności nie wolno przyjmować pewnych szczepionek zwanych żywymi szczepionkami:

- w okresie 6 tygodni przed otrzymaniem krótkiej chemioterapii (zwanej chemioterapią limfodeplecyjną) potrzebnej, aby przygotować organizm pacjenta do otrzymania komórek leku Kymriah.
- podczas leczenia lekiem Kymriah.
- po leczeniu w trakcie regeneracji układu odpornościowego.

W przypadku konieczności przyjęcia jakichkolwiek szczepionek należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Przed otrzymaniem leku Kymriah należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce o przyjmowaniu wszelkich leków osłabiających układ odpornościowy, takich jak kortykosteroidy, ponieważ te leki mogą zaburzać działanie leku Kymriah.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku. Wynika to z faktu, że działanie leku Kymriah na kobiety w ciąży lub kobiety karmiące piersią nie jest znane i może spowodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka lub noworodka/niemowlęcia.

- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub uważa, że może być w ciąży po leczeniu lekiem Kymriah, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki zostanie wykonany test ciążowy. Lek Kymriah powinien być podawany wyłącznie, gdy wynik tego testu wskazuje, że pacjentka nie jest w ciąży.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Należy omówić ciążę z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent/pacjentka otrzymali lek Kymriah.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów, używać maszyn lub wykonywać czynności wymagających czujności, ponieważ Kymriah może wywoływać zaburzenia, takie jak zmiana świadomości lub obniżenie świadomości, splątanie i napady drgawkowe przez 8 tygodni po infuzji.

Kymriah zawiera sód, dimetylosulfotlenek (DMSO) i dekstran 40.

Ten lek zawiera od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę. Odpowiada to od 1 do 6% maksymalnej zalecanej 2 g dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Jeśli pacjent nie był wcześniej narażony na działanie dekstranu lub DMSO, powinien być bardzo dokładnie obserwowany w pierwszych minutach infuzji.

3. W jaki sposób podaje się lek Kymriah

Lek Kymriah będzie zawsze podawany pacjentowi przez lekarza w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym.

Kymriah zawiera ludzkie komórki krwi. Dlatego lekarz przygotowujący lek Kymriah do podania zachowa odpowiednie środki ostrożności (zakładanie rękawiczek i okularów ochronnych), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Oddanie krwi w celu wyprodukowania leku Kymriah

Lek Kymriah jest produkowany z własnych krwinek białych pacjenta.

- Lekarz pobierze od pacjenta pewną ilość krwi przy użyciu cewnika umieszczonego w żyłę (zabieg zwany leukaferazą). Część krwinek białych pacjenta zostaje oddzielonych od krwi, a reszta krwi jest ponownie podana do żyły. Może to potrwać od 3 do 6 godzin i może wymagać powtórzenia.
- Krwinki białe pacjenta zostają zamrożone i przesłane do wytworzenia leku Kymriah. Zazwyczaj wyprodukowanie leku Kymriah trwa około 3 do 4 tygodni, jednak czas ten może się różnić.
- Kymriah jest lekiem wytwarzanym specjalnie dla danego pacjenta. Są takie sytuacje, gdy nie można skutecznie wytworzyć leku Kymriah i podać go pacjentowi. W niektórych przypadkach można podjąć drugą próbę wytworzenia leku Kymriah.

Przed podaniem leku Kymriah lekarz prowadzący może zlecić pacjentowi pewien rodzaj leczenia zwanego chemioterapią limfodeplecyjną trwającą kilka dni, aby przygotować organizm pacjenta na leczenie.

Leczenie przeciwnowotworowe podczas wytwarzania leku Kymriah

W czasie, gdy lek Kymriah będzie wytwarzany, występujący u pacjenta chłoniak lub białaczka może nasilić się i lekarz prowadzący może zdecydować o zastosowaniu dodatkowego leczenia (rodzaju chemioterapii zwanej „terapią pomostową”), aby ustabilizować chorobę nowotworową przez zatrzymanie rozwoju nowych komórek nowotworowych. To leczenie może powodować działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub zagrażać życiu. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta o potencjalnych działaniach niepożądanych tego leczenia.

Leki podawane bezpośrednio przed leczeniem lekiem Kymriah

W okresie 30 do 60 minut poprzedzających podanie leku Kymriah pacjent może otrzymywać inne leki. Ma to pomóc zapobiec ryzyku reakcji związanych z infuzją i gorączki. Te inne leki to:

- Paracetamol
- Środek przeciwhistaminowy, np. difenhydramina.

Jak podawany jest lek Kymriah

- Lekarz prowadzący sprawdzi, że dane identyfikacyjne pacjenta podane na worku infuzyjnym z lekiem Kymriah zgadzają się z tożsamością pacjenta.
- Lekarz prowadzący poda pacjentowi lek Kymriah w infuzji, co oznacza, że zostanie on podany we wlewie kroplowym przez rurkę wprost do żyły. Infuzja zazwyczaj trwa mniej niż 1 godzinę.
- Kymriah to leczenie jednorazowe.

Po otrzymaniu leku Kymriah

- Należy zaplanować pobyt w odległości 2 godzin drogi od szpitala, w którym pacjent był leczony przez co najmniej 4 tygodnie od infuzji leku Kymriah. Lekarz zaleci codzienne zgłaszanie się do szpitala przez 10 dni i rozważy przyjęcie pacjenta do szpitala na pierwszych 10 dni po infuzji. Ma to umożliwić lekarzowi prowadzącemu kontrolowanie, czy leczenie działa i pomoc w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

W przypadku opuszczenia wizyty, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub szpitalem, aby wyznaczyć nowy termin wizyty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z niżej wymienionych objawów po otrzymaniu infuzji leku Kymriah. Objawy te zazwyczaj występują w pierwszych 8 tygodniach po infuzji, ale mogą także wystąpić później:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- duża gorączka i dreszcze. Mogą to być objawy ciężkiego stanu zwanego zespołem uwalniania cytokin, który może zagrażać życiu lub być śmiertelny. Inne objawy zespołu uwalniania cytokin to: trudności w oddychaniu, nudności, wymioty, biegunka, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, ból mięśni, ból stawów, obrzęk, małe ciśnienie krwi, ból głowy, niewydolność serca, płuc i nerek oraz uszkodzenie wątroby. Objawy te niemal zawsze występują w ciągu pierwszych 10 dni od infuzji.
- zaburzenia neurologiczne, takie jak zmiana myślenia lub obniżona świadomość, utrata kontaktu z rzeczywistością, splątanie, pobudzenie, napady drgawkowe, trudności z mówieniem i rozumieniem mowy, trudności z chodzeniem.
- uczucie ciepła, gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej – mogą to być objawy zakażenia. Niektóre zakażenia mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne.

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- Szybki rozpad komórek guza powodujący uwolnienie ich zawartości do krwioobiegu. Stan ten może zaburzyć pracę różnych narządów wewnętrznych, zwłaszcza nerek, serca i układu nerwowego (zespół rozpadu guza).

Inne możliwe działania niepożądane

Poniżej wymieniono inne działania niepożądane. Jeśli działania te nasilą się lub staną się poważne, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- Bładość skóry, osłabienie, duszność z powodu małej liczby krwinek czerwonych lub małego stężenia hemoglobiny
- Nadmierne lub przedłużające się krwawienie lub wylewy podskórne spowodowane małą liczbą płytek krwi
- Gorączka z niebezpiecznie małą liczbą krwinek białych
- Zwiększone ryzyko zakażeń z powodu nieprawidłowo małej liczby białych krwinek
- Częste i uporczywe zakażenia z powodu zmniejszonej liczby przeciwciał w organizmie
- Osłabienie, nieprawidłowy rytm pracy serca, skurcze mięśni z powodu nieprawidłowo małego stężenia soli we krwi, w tym: fosforu, wapnia, potasu, magnezu
- Duża aktywność enzymów wątrobowych lub duże stężenie kreatyniny we krwi, świadczące o nieprawidłowej pracy wątroby lub nerek
- Lęk, drażliwość
- Szybkie lub nieregularne bicie serca
- Podwyższone ciśnienie krwi
- Duszność, utrudnione oddychanie, przyspieszony oddech, płyn w płucach
- Kaszel
- Ból brzucha, zaparcie
- Wysypka skórna
- Trudności dotyczące snu
- Obrzęk wokół kostek, obrzęk kończyn i twarzy

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- Gorączka, złe samopoczucie, powiększenie wątroby, żółte zabarwienie skóry i oczu, mała liczba komórek krwi z powodu ciężkiej aktywacji immunologicznej
- Zawroty głowy lub omdlenie, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka, świąd, gorączka, duszność lub wymioty, ból brzucha, biegunka spowodowane reakcją związaną z infuzją
- Wysypka, nudności, wymioty, biegunka, w tym krwawe stolce (możliwe objawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która występuje, gdy przeszczepione komórki atakują komórki własne pacjenta)
- Ból stawów spowodowany dużym stężeniem kwasu moczowego
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi (duże stężenie: fosforu, potasu, wapnia, magnezu i sodu, duża aktywność enzymu zwanego fosfatazą alkaliczną pomagającego w wykrywaniu chorób wątroby, duże miano d-dimerów fibryny, duże stężenie ferrytyny w surowicy; małe stężenie: białka we krwi zwanego albuminą, sodu)
- Drgawki, napady drgawkowe
- Mimowolne lub niekontrolowane ruchy
- Mrowienie lub drętwienie, trudności z poruszaniem się z powodu uszkodzenia nerwów
- Osłabione widzenie
- Uczucie pragnienia
- Utrata masy ciała
- Nerwoból
- Duszność, trudności z oddychaniem w pozycji leżącej, opuchnięcie stóp lub nóg (możliwe objawy niewydolności serca), zatrzymanie bicia serca
- Obrzęk i ból spowodowany zakrzepami krwi
- Obrzęk spowodowany przesiąkaniem płynu przez naczynia krwionośne do otaczających je tkanek.
- Wzdęcia brzucha i dyskomfort spowodowane nagromadzeniem płynu w jamie brzusznej
- Suchość jamy ustnej, bolesność jamy ustnej, krwawienie w jamie ustnej, zapalenie dziąseł
- Żółte zabarwienie skóry i oczu z powodu nieprawidłowo dużego stężenia bilirubiny we krwi
- Swędzenie
- Nadmierne pocenie się, nocne poty
- Ból kości i bóle pleców
- Choroba grypopodobna
- Niewydolność wielonarządowa

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- Osłabienie lub porażenie kończyn lub twarzy, trudności z mówieniem (możliwe objawy udaru w wyniku zmniejszonego dopływu krwi)
- Ucieplenie lub szybko postępujące zaczerwienienie skóry
- Kaszel z odkrztuszaniem flegmy lub niekiedy krwi, gorączka, duszność lub trudności z oddychaniem

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kymriah

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie worka infuzyjnego po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -120°C . Produktu nie należy rozmrażać do czasu, gdy będzie gotowy do użycia.

Nie stosować tego leku, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony lub nieszczelny.

Ten lek zawiera komórki krwi modyfikowane genetycznie. Należy przestrzegać lokalnie obowiązujących wytycznych dotyczących postępowania z odpadami biologicznymi podczas postępowania z niez użytym lekiem lub jego odpadami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kymriah

- Substancją czynną leku Kymriah jest tisagenlecleucel. Każdy worek infuzyjny z produktem Kymriah zawiera dyspersję komórek tisagenlecleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały one ekspresję chimerycznego receptora antygenowego skierowanego przeciwko CD19 (żywe limfocyty T posiadające receptor CAR). 1 lub więcej worków infuzyjnych zawiera łącznie $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR+, żywotnych limfocytów T.
- Pozostałe składniki to glukoza, sodu chlorek, roztwór ludzkiej albuminy, dekstran 40 do wstrzykiwań, dimetylosulfotlenek, sodu glukonian, sodu octan, potasu chlorek, magnezu chlorek, N-acetylotryptofanian sodu, kaprylan sodu, glin i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Kymriah zawiera sól, dimetylosulfotlenek (DMSO) i dekstran 40”.

Jak wygląda lek Kymriah i co zawiera opakowanie

Le Kymriah jest dyspersją komórek do infuzji. Lek jest dostarczany w worku infuzyjnym zawierającym mętną lub klarowną dyspersję komórek, w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego. Każdy worek zawiera od 10 ml do 50 ml dyspersji.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie worka infuzyjnego

Należy skoordynować czas rozmrożenia produktu Kymriah z czasem podania infuzji. Należy wcześniej potwierdzić czas wykonania infuzji i odpowiednio dostosować czas rozmrożenia produktu leczniczego Kymriah, tak, by był on dostępny, gdy pacjent będzie gotowy do infuzji. Po rozmrożeniu produktu Kymriah i osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej (20°C -25°C) lek należy podać w infuzji w ciągu 30 minut, aby zachować maksymalną żywotność komórek; do tego czasu wliczają się wszelkie przerwy w infuzji.

Podczas rozmrażania worków infuzyjnych należy umieścić wewnątrz drugiego, sterylnego worka, aby uchronić porty przed zanieczyszczeniem i uniknąć rozlania na wypadek wycieku, który jest mało prawdopodobny. Produkt Kymriah należy rozmrażać w temperaturze 37°C używając kąpielii wodnej lub metody rozmrażania na sucho do czasu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie już widoczny lód. Worek należy natychmiast wyjąć z urządzenia do rozmrażania i przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C -25°C) do momentu infuzji. Jeśli do podania zalecanej dawki pacjent otrzymuje więcej niż jeden worek infuzyjny (patrz certyfikat serii, w którym wskazano liczbę worków stanowiących jedną dawkę), kolejny worek należy rozmrozić dopiero po podaniu w infuzji zawartości poprzedniego worka.

Nie należy manipulować produktem leczniczym Kymriah. Na przykład przed infuzją nie należy przemywać produktu leczniczego Kymriah (odwirowywać i ponownie przygotowywać zawiesiny w nowym podłożu).

Worek infuzyjny (worki infuzyjne) należy ocenić pod kątem wszelkich przecięć lub pęknięć przed rozmrożeniem. Jeśli worek infuzyjny wydaje się uszkodzony lub nieszczelny, nie należy go używać i należy go wyrzucić zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

Podawanie

Produkt leczniczy Kymriah w infuzji dożylniej powinien być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów w stanie immunosupresji i przygotowany na leczenie anafilaksji. Przed infuzją i w okresie regeneracji należy zapewnić dostępność jednej dawki tocilizumabu na pacjenta oraz sprzętu używanego w nagłych, zagrażających życiu przypadkach. Szpitale powinny mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

Tożsamość pacjenta musi pokrywać się z danymi identyfikacyjnymi pacjenta widniejącymi na worku infuzyjnym. Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Produkt leczniczy Kymriah należy podawać w infuzji dożylniej przez rurkę do podawania dożylnego niezawierającą lateksu, bez filtra usuwającego leukocyty, z szybkością około 10 do 20 ml na minutę przepływem grawitacyjnym. Należy podać w infuzji całą zawartość worka infuzyjnego. Do przepłukania cewnika przed infuzją i po infuzji należy używać jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Po podaniu pełnej objętości produktu leczniczego Kymriah worek infuzyjny należy przepłukać 10-30 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie pierwszego zestawu z całej zawartości), aby upewnić się, że jak największa liczba komórek została podana w infuzji pacjentowi.

Środki ostrożności, jakie należy zachować przed rozpoczęciem przygotowywania lub podawania produktu leczniczego

Produkt leczniczy Kymriah zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki krwi ludzkiej. Należy przestrzegać lokalnie obowiązujących wytycznych dotyczących postępowania z odpadami biologicznymi podczas usuwania produktu.

Wszystkie materiały mające styczność z produktem leczniczym Kymriah (odpady stałe i płynne) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

Produkt leczniczy Kymriah powinien być transportowany na terenie ośrodka w zamkniętych, szczelnych pojemnikach odpornych na uszkodzenie.

Produkt leczniczy Kymriah jest przygotowywany z autologicznej krwi pacjenta pobranej podczas leukaferazy. Materiał pacjenta pobrany podczas leukaferazy i produkt leczniczy Kymriah mogą nieść ryzyko zakażenia wirusami dla fachowego personelu medycznego stykającego się z produktem. W związku z tym fachowy personel medyczny powinien stosować odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawiczek i okularów ochronnych) podczas postępowania z materiałem pobranym podczas leukaferazy lub z produktem Kymriah, aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.