

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kymriah dispersie perfuzabilă cu $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Kymriah este o terapie imunocelulară care conține tisagenlecleucel, celule T autologe, modificate genetic *ex vivo*, utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen anti-CD19 (CAR).

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzare din etilen vinil acetat (EVA) de Kymriah conține dispersie de celule tisagenlecleucel într-o concentrație de celule T autologe, modificate genetic, concentrație care diferă în funcție de seria de fabricație, pentru a exprima un receptor chimeric de antigen anti-CD19 (celule T viabile cu CAR pozitiv) (vezi pct. 4.2).

Concentrația de celule T CAR+ viabile este în funcție de indicație și greutatea corporală a pacientului (pentru leucemie acută limfoblastică cu celule B [LAL]). Compoziția celulară și numărul final de celule variază de la o serie la alta. Pe lângă celulele T, pot fi prezente celule NK. Informațiile cantitative privind celulele T viabile cu CAR pozitiv/ml și numărul total de celule din medicament sunt prezentate în documentația fiecărei serii de fabricație specifice care însoțește Kymriah.

1 sau mai multe pungi de perfuzare conținând un total de $1,2 \times 10^6$ până la 6×10^8 celulele T viabile cu CAR pozitiv.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 2,43 mg sodiu per ml și 24,3 până la 121,5 mg sodiu pe unitate dozată.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă

Dispersie de celule, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kymriah este indicat pentru tratamentul:

- Pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.
- Pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.
- Pacienților adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Kymriah trebuie administrat într-un centru calificat de tratament. Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu Kymriah. Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

Kymriah este destinat exclusiv utilizării autologe (vezi pct. 4.4). De regulă, fabricarea și eliberarea Kymriah durează 3-4 săptămâni.

Doze

Doze la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: 0,2 până la $5,0 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp.
- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la $2,5 \times 10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Doze la pacienții adulți cu DLBCL și LF

- 0,6 până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Disponibilitatea Kymriah trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Pentru indicațiile LAL cu celulă de tip B și DLBCL, se recomandă perfuzarea Kymriah la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Pentru LF, se recomandă perfuzarea Kymriah la 2 până la 6 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție.

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă pacientul prezintă citopenie semnificativă, de exemplu, număr de leucocite (WBC) ≤ 1000 celule/ μ l în prima săptămână după perfuzare.

Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/ μ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie cu limfodepleție înainte de a i se administra Kymriah.

LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (30 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosamidă (500 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină (500 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid (150 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

DLBCL și LF

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (25 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosamidă (250 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia Kymriah. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal (vezi pct. 4.4).

Evaluare clinică înainte de perfuzare

Administrarea tratamentului cu Kymriah trebuie amânat la unele categorii de pacienți care prezintă risc (vezi pct. 4.4).

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului.
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

LAL cu celulă de tip B: Nu au fost efectuate studii formale la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani.

DLBCL și LF: Siguranța și eficacitatea Kymriah la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

LAL cu celulă de tip B: Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Kymriah la această categorie de pacienți.

DLBCL și LF: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Pacienți seropozitivi pentru virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV) sau virusul imunodeficienței umane (HIV)

Nu există experiență privind producerea Kymriah la pacienții care obțin un rezultat pozitiv pentru infecții cu HIV, HBV sau HCV active. Materialul de leucafereză provenit de la acești pacienți nu va fi acceptat pentru fabricarea Kymriah. Trebuie efectuat screening pentru HBV, HCV și HIV în conformitate cu recomandările clinice înainte de colectarea celulelor pentru fabricarea medicamentului.

Mod de administrare

Kymriah este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează Kymriah trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea Kymriah, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe pungă(ile) de perfuzare.

Decongelarea Kymriah și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Vă rugăm să consultați pct. 6.6 pentru detalii privind verificarea și decongelarea pungii de perfuzare. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât Kymriah să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), Kymriah trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Kymriah trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de Kymriah, pungea de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de Kymriah care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

Pentru măsuri speciale de precauție pentru eliminare, a se vedea pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.

Motive pentru amânarea tratamentului

Din cauza riscurilor asociate cu tratamentul cu Kymriah, nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăroră dintre afecțiunile de mai jos.

- Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare.
- Infecție activă necontrolată.
- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD).
- Agravare clinică semnificativă a leucemiei sau progresie rapidă a limfomului după chimioterapia de limfodepleție.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu Kymriah nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.

Leucemie sau limfom activ al sistemului nervos central (SNC)

Există experiență limitată privind utilizarea Kymriah la pacienții cu leucemie activă a SNC și limfom activ al SNC. Prin urmare, la aceste categorii de pacienți nu a fost stabilit raportul risc/beneficiu asociat administrării Kymriah.

Sindromul de eliberare de citokine

După perfuzarea Kymriah, s-a observat frecvent sindromul de eliberare de citokine, inclusiv evenimente letale sau cu potențial letal (vezi pct. 4.8). În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea Kymriah la pacienții copii și adolescenți și adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B, între 1 și 9 zile (debut median 3 zile) de la perfuzarea Kymriah la pacienții adulți cu DLBCL și între 1 și 14 zile (debut median 4 zile) de la perfuzarea Kymriah la pacienții adulți cu LF. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile la pacienții cu LAL cu celulă de tip B, 7 zile la pacienții cu DLBCL și 4 zile la pacienții cu LF.

Simptomele sindromului de eliberare de citokine pot include febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie și tahicardie. De asemenea, pot fi observate disfuncții ale organelor, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale. În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale acestor evenimente, inclusiv febră.

Factorii de risc pentru sindromul de eliberare de citokine sever la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleție, infecție activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea Kymriah. Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării Kymriah a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.

Înainte de administrarea Kymriah la pacienții copii și adolescenți și adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B, trebuie făcute eforturi pentru a reduce și controla încărcătura tumorală a pacientului.

În toate indicațiile, trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente. Infecții pot apărea și în timpul sindromului de eliberare de citokine și pot crește riscul unui eveniment letal.

Tratamentul sindromului de eliberare de citokine asociat cu Kymriah

Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în Tabelul 1. Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu Kymriah. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea Kymriah. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, centrul de tratament trebuie să aibă acces la alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi. Tisagenlecleucel continuă să se extindă și să persiste după administrarea tocilizumab și a corticosteroizilor. Pacienții cu disfuncție cardiacă semnificativă din punct de vedere medical trebuie tratați conform standardelor și măsurilor de tratament, spre exemplu, trebuie avută în vedere ecocardiografia. Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea Kymriah nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Tabelul 1 Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament simptomatic	Tocilizumab	Corticosteroizi
<p>Simptome ușoare care necesită numai tratament simptomatic, de exemplu</p> <ul style="list-style-type: none"> - febră ușoară - fatigabilitate - anorexie 	<p>Se exclud alte cauze (de exemplu, infecție) și se tratează simptomele specifice, de exemplu, cu antipiretice, antiemetice, analgezice etc.</p> <p>În cazul neutropeniei, se administrează antibiotic conform recomandărilor locale.</p>	Nu se aplică.	Nu se aplică.
<p>Simptome care necesită intervenție moderată:</p> <ul style="list-style-type: none"> - febră crescută - hipoxie - hipotensiune arterială ușoară 	<p>Antipiretice, oxigen, fluide administrate intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.</p> <p>Se tratează alte toxicități la nivelul organelor conform recomandărilor locale.</p>	<p>Dacă nu există o ameliorare după tratamentul simptomatic, se administrează tocilizumab intravenos timp de 1 oră:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (max. 800 mg) dacă masa corporală ≥ 30 kg - 12 mg/kg dacă masa corporală < 30 kg <p>Dacă nu există o ameliorare, se repetă la interval de 8 ore (total maxim de 4 doze).*</p>	<p>Dacă nu există o ameliorare în 12-18 ore de la administrarea tocilizumab, se administrează o doză zilnică de 2 mg/kg de metilprednisolon intravenos (sau echivalent) până când administrarea de medicație vasopresoare și oxigen nu mai este necesară, apoi se reduce treptat doza.*</p>
<p>Simptome care necesită intervenție agresivă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipoxie care necesită suplimentare cu oxigen cu flux crescut sau - hipotensiune arterială care necesită medicație vasopresoare în doză mare sau mai multe vasopresoare 	<p>Oxigen în flux crescut fluide administrate intravenos și vasopresor(oare) în doză mare</p> <p>Se tratează alte toxicități la nivelul organelor conform recomandărilor locale.</p>		
<p>Simptome cu potențial letal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - instabilitate hemodinamică în ciuda administrării fluidelor intravenoase și medicamentelor vasopresoare - agravarea detresei respiratorii - deteriorare clinică rapidă 	<p>Ventilație mecanică</p> <p>Fluide administrate intravenos și vasopresor(oare) în doză mare</p> <p>Se tratează alte toxicități la nivelul organelor conform recomandărilor locale.</p>		
<p>* Dacă nu există o ameliorare după administrarea tocilizumab și steroizilor, se are în vedere administrarea altor terapii anticitokine și anti-celule T, conform politicii instituționale și recomandărilor publicate.</p>			

Se pot implementa strategii alternative de tratare a sindromului de eliberare de citokine conform recomandărilor adecvate instituționale sau academice.

Reacții adverse de natură neurologică

Evenimentele neurologice, în special, encefalopatie, stare de confuzie sau delir, apar frecvent în asociere cu Kymriah și pot fi severe sau cu potențial letal (vezi pct. 4.8). Alte manifestări au inclus nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire. Cele mai multe tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu Kymriah și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice care au loc în orice moment după perfuzarea Kymriah a fost de 8 zile în LAL cu celulă B, 6 zile în DLBCL și 9 zile în LF. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B, 13 zile pentru DLBCL și 2 zile pentru LF. Evenimentele neurologice pot fi simultane cu sindromul de eliberare de citokine, pot urma rezolvării sindromului de eliberare de citokine sau pot avea loc în absența sindromului de eliberare de citokine.

Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice. În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.

Infecții și neutropenie febrilă

Pacienții cu infecții active, necontrolate, nu trebuie să înceapă administrarea tratamentului cu Kymriah decât după rezolvarea infecțiilor. Înainte de administrarea perfuziei cu Kymriah, profilaxia pentru infecții trebuie să respecte recomandările standard în funcție de gradul imunosupresiei anterioare.

Infecțiile grave, inclusiv cele cu potențial letal sau cele letale, în unele cazuri, cu debut tardiv, au apărut frecvent la pacienți după administrarea Kymriah (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semne și simptome ale infecției și trebuie tratați în mod adecvat. Ca atare, trebuie administrate antibiotice ca metodă profilactică și trebuie efectuate teste pentru monitorizare înainte și în timpul tratamentului cu Kymriah. Se cunoaște faptul că infecțiile complică parcursul și tratamentul concomitent al sindromului de eliberare de citokine. La pacienții cu reacții adverse de natură neurologică, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției infecțiilor oportuniste la nivelul sistemului nervos central și trebuie efectuate evaluări adecvate de diagnostic.

A fost observată frecvent neutropenia febrilă după administrarea Kymriah (vezi pct. 4.8). Aceasta poate fi simultană cu sindromul de eliberare de citokine. În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

La pacienții care prezintă remisie completă după administrarea Kymriah, valorile scăzute rezultate ale imunoglobulinei pot crește riscul apariției infecțiilor. Trebuie acordată atenție semnelor și simptomelor de infecție în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard specifice.

Citopenie prelungită

Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea Kymriah și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Cei mai mulți dintre pacienții care au prezentat citopenie în ziua 28 în urma tratamentului cu Kymriah au revenit la gradul 2 sau la un grad mai mic în decurs de trei luni de la tratament pentru pacienții copii și adolescenți cu LAL și pacienții cu DLBCL, și în decurs de șase luni pentru pacienții cu LF. Neutropenia prelungită a fost asociată cu risc crescut de infecție. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea Kymriah sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

Neoplazii secundare

Pacienții tratați cu Kymriah pot prezenta neoplazii secundare sau recidiva neoplaziei existente. Aceștia trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare. Dacă apare o neoplazie secundară, compania trebuie contactată pentru a se obține instrucțiuni privind probele pacientului de colectat pentru analiză.

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia și agamaglobulinemia pot apărea la pacienți după administrarea Kymriah. Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu Kymriah. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.

Sindromul lizei tumorale (TLS)

A fost observat ocazional TLS, care poate fi sever. Pentru a reduce la minimum riscul apariției TLS, pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu Kymriah, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.

Boală concomitentă

Au fost excluși din studii pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă. Acești pacienți pot fi mai vulnerabili la consecințele reacțiilor adverse descrise mai jos și necesită atenție specială.

Transplant anterior de celule stem

Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze Kymriah în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca Kymriah să agraveze GVHD. Leucaferiza pentru fabricarea Kymriah trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.

Testare serologică

În prezent, nu există experiență privind fabricarea Kymriah la pacienții care au obținut rezultate pozitive pentru HBV, HCV și HIV.

Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.

Tratament anterior cu terapie anti-CD19

Există experiență limitată privind Kymriah la pacienții expuși la terapie anterioară ce țintește CD19. Nu se recomandă Kymriah dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.

Interferența cu testarea serologică

Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea Kymriah și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.

Conținut de sodiu și potasiu

Acest medicament conține 24,3 până la 121,5 mg sodiu per doză, echivalent cu 1 până la 6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Conținutul de dextran 40 și dimetil sulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține 11 mg dextran 40 și 82,5 mg dimetil sulfoxid (DMSO) per ml. Se cunoaște că fiecare dintre acești excipienți pot determina reacție anafilactică după administrarea parenterală. Toți pacienții trebuie observați cu atenție în perioada de administrare a perfuziei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice sau farmacodinamice între medicamente cu tisagenlecleucel. Nu a fost studiată formal administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute a inhiba funcția celulelor T. Administrarea steroizilor în doză mică conform algoritmului de tratare a sindromului de eliberare de citokine nu are niciun impact asupra expansiunii și persistenței celulelor CAR-T. Nu a fost investigată administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute a stimula funcția celulelor T și efectele sunt necunoscute.

Vaccinuri vii

Nu a fost studiată siguranța imunizării cu vaccinuri vii în timpul tratamentului cu Kymriah și după acesta. Vaccinarea cu vaccinuri vii nu este recomandată timp de minimum 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei cu limfodepleție, în timpul tratamentului cu Kymriah și până la recuperarea imunitară după tratamentul cu Kymriah.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Înainte de începerea tratamentului cu Kymriah trebuie verificată prezența sarcinii la femeile la vârsta fertilă.

A se vedea informațiile de prescriere privind chimioterapia de limfodepleție pentru informații privind necesitatea contracepției eficiente la pacienții care administrează chemoterapie de limfodepleție.

Datele privind expunerea sunt insuficiente pentru a se face o recomandare privind durata contracepției după tratamentul cu Kymriah.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Kymriah la femeile gravide. Nu au fost efectuate studii la animale cu Kymriah pentru a se evalua dacă acesta poate fi nociv pentru făt atunci când este administrat la femeile gravide (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă Kymriah poate fi transferat către făt prin intermediul placentei și dacă poate determina toxicitate la făt, inclusiv limfocitopenie cu celule B. Kymriah nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Gravidele trebuie informate cu privire la riscurile posibile pentru făt. Sarcina după tratamentul cu Kymriah trebuie discutată cu medicul curant. Femeile gravide cărora li s-a administrat Kymriah este posibil să prezinte hipogamaglobulinemie. Evaluarea nivelurilor de imunoglobulină este indicată la nou-născuții mamelor tratate cu Kymriah.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă celulele Kymriah se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Femeile care alăptează trebuie să fie informate cu privire la riscul posibil pentru sugar.

În urma administrării Kymriah, alăptarea trebuie discutată cu medicul curant.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul Kymriah asupra fertilității. Efectele Kymriah asupra fertilității la bărbați și femei nu au fost evaluate în studiile la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kymriah are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din cauza evenimentelor neurologice, inclusiv starea mentală sau convulsiile, pacienții cărora li s-a administrat Kymriah prezintă riscul unei stări alterate sau scăzute de conștiență sau coordonare în decurs de 8 săptămâni după perfuzare.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței s-a bazat pe un total de 291 pacienți (la administrarea la copii, adolescenți și adulți tineri cu LAL cu celule B, DLBCL și LF) care au administrat Kymriah în trei studii clinice multicentrice, pivot.

LAL cu celule B

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost caracterizate la 79 pacienți care au fost perfuzați cu Kymriah în studiul clinic multicentric, pivot, CCTL019B2202.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost sindrom de eliberare de citokine (77%), infecții (72%), hipogamaglobulinemie (53%), pirexie (42%) și apetit alimentar scăzut (38%).

Cele mai frecvente anomalii ale valorilor analizelor hematologice de laborator au fost număr scăzut de leucocite (100%), valori scăzute ale hemoglobinei (100%), număr scăzut de neutrofile (100%), număr scăzut de limfocite (100%) și număr scăzut de trombocite (97%).

Reacții adverse de grad 3 și 4 au fost raportate la 89% dintre pacienți. Cea mai frecventă reacție adverse non-hematologică de grad 3 și 4 a fost sindromul de eliberare de citokine (48%).

Cele mai frecvente valori hematologice anormale ale analizelor de laborator, de grad 3 și 4, au fost valori scăzute ale leucocitelor (97%), număr scăzut de limfocite (96%), valori scăzute ale neutrofilelor (95%), valori scăzute ale trombocitelor (77%) și valori scăzute ale hemoglobinei (48%).

Reacțiile adverse de grad 3 și 4 au fost observate mai frecvent în primele 8 săptămâni post-perfuzare (82% dintre pacienți) comparativ cu perioada de după 8 săptămâni post-perfuzare (51% dintre pacienți).

DLBCL

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost caracterizate la 115 pacienți cărora li s-a administrat tratament cu Kymriah într-un studiu clinic multicentric, global, internațional, și anume studiul clinic pivot în curs CCTL019C2201.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost sindromul de eliberare de citokine (57%), infecții (58%), febră (35%), diaree (31%), greață (29%), fatigabilitate (27%), hipotensiune arterială (25%).

Cele mai frecvente anomalii ale valorilor analizelor hematologice de laborator au fost număr scăzut de limfocite (100%), număr scăzut de leucocite (99%), valori scăzute ale hemoglobinei (99%), număr scăzut de neutrofile (97%) și număr scăzut de trombocite (95%).

Reacții adverse de grad 3 și 4 au fost raportate la 88% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice de gradul 3 și 4 au fost infecțiile (34%) și sindromul de eliberare de citokine (23%).

Cele mai frecvente (>25%) valori hematologice anormale ale analizelor de laborator, de grad 3 și 4, au fost valori scăzute ale limfocitelor (95%), valori scăzute ale neutrofilelor (82%), valori scăzute ale leucocitelor (78%), valori scăzute ale hemoglobinei (59%) și valori scăzute ale trombocitelor (56%).

Reacțiile adverse de grad 3 și 4 au fost observate mai frecvent în primele 8 săptămâni post-perfuzare (82%) comparativ cu perioada de după 8 săptămâni post-perfuzare (48%).

LF

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost caracterizate la 97 pacienți cărora li s-a administrat Kymriah perfuzabil într-un studiu multicentric, global, internațional, și anume, studiul clinic pivot, în derulare, CCTL019E2202.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice (>25%) au fost sindrom de eliberare de citokine (50%), infecții (50%) și cefalee (26%).

Cele mai frecvente valori anormale ale analizelor hematologice de laborator au fost hemoglobinemie scăzută (94%), număr scăzut de limfocite (92%), număr scăzut de leucocite (91%), număr scăzut de neutrofile (89%) și număr scăzut de trombocite (89%).

La 75% între pacienți au fost raportate reacții adverse de gradele 3 și 4. Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice de gradele 3 și 4 au fost infecțiile (16%).

Cele mai frecvente valori anormale ale analizelor hematologice de laborator de gradele 3 și 4 (>25%) au fost număr scăzut de limfocite (87%), număr scăzut de leucocite (74%), număr scăzut de neutrofile (71%), număr scăzut de trombocite (26%) și hemoglobinemie scăzută (25%).

Reacțiile adverse de gradele 3 și 4 au fost observate mai frecvent în perioada inițială de 8 săptămâni post-perfuzare (70%) comparativ cu după 8 săptămâni post-perfuzare (40%).

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse la medicament

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost identificate la 79, 115 și 97 pacienți, în studiile clinice multicentrice, pivot, în curs (CCTL019B2202, CCTL019C2201 și CCTL019E2202). Reacțiile adverse din aceste studii clinice (Tabelul 2) sunt enumerate în funcție de baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse la medicament sunt enumerate după frecvență, cele mai frecvente reacții adverse fiind menționate primele, utilizând convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse observate în studii clinice

Infecții și infestări¹⁾	
Foarte frecvente:	Infecții – agent patogen nespecificat, infecții virale, infecții bacteriene
Frecvente:	Infecții fungice
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, hemoragie ²⁾ , neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie
Frecvente:	Limfocitopenie, limfopenie, leucopenie, pancitopenie, coagulopatie, limfopenie
Mai puțin frecvente:	Aplazie celulară de tip B
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte frecvente:	Sindrom de eliberare de citokine, hipogamaglobulinemie ³⁾
Frecvente:	Reacție asociată perfuzării, boală greșă-contra-gazdă ⁴⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipofosfatemie, hipomagneziemie
Frecvente:	Hipoalbuminemie ⁵⁾ , hiperglicemie, hiponatremie, hiperuricemie, hipercalcemie, sindrom de liză tumorală, hiperkaliemie, hiperfosfatemie, hipernatremie, hipermagneziemie, hiperferitinemie ⁶⁾ , hipocalcemie
Tulburări psihice	
Frecvente:	Anxietate, delir ⁷⁾ , tulburări de somn ⁸⁾
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee ⁹⁾ , encefalopatie ¹⁰⁾
Frecvente:	Amețeli ¹¹⁾ , neuropatie periferică ¹²⁾ , tremor ¹³⁾ , disfuncție motorie ¹⁴⁾ , convulsii ¹⁵⁾ , tulburări de vorbire ¹⁶⁾ , nevralgie ¹⁷⁾ , sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor imunitare efectoare**
Mai puțin frecvente:	Infarct cerebral ischemic, ataxie ¹⁸⁾
Tulburări oculare	
Frecvente:	Afectare vizuală ¹⁹⁾
Tulburări cardiace	
Foarte frecvente:	Tahicardie ²⁰⁾
Frecvente:	Insuficiență cardiacă ²¹⁾ , stop cardiac, fibrilație atrială
Mai puțin frecvente:	Extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente:	Hipotensiune arterială ²²⁾
Frecvente:	Tromboză ²³⁾ , sindrom de permeabilizare capilară, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Eritem
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Tuse ²⁴⁾ , dispnee ²⁵⁾ , hipoxie
Frecvente:	Durere orofaringiană ²⁶⁾ , edem pulmonar ²⁷⁾ , congestie nazală, efuzie pleurală, tahipnee, sindrom de detresă respiratorie acută
Mai puțin frecvente:	Infiltrație pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, greață, vărsături, constipație, durere abdominală ²⁸⁾
Frecvente:	Stomatită, distensie abdominală, xerostomie, ascită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale enzimelor hepatice ²⁹⁾
Frecvente:	Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii ³⁰⁾
Frecvente:	Prurit, eritem, hiperhidroză, sudorație nocturnă

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralgie, durere musculoscheletică ³¹⁾
Frecvente:	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente:	Afectare renală acută ³²⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Pirexie, fatigabilitate ³³⁾ , edem ³⁴⁾ , durere ³⁵⁾
Frecvente:	Boală asemănătoare gripei, astenie, sindromul disfuncției multiple de organ, frisoane
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Număr scăzut de limfocite*, număr scăzut de leucocite*, valoare scăzută a hemoglobinei*, număr scăzut de neutrofile*, număr scăzut de trombocite*
Frecvente:	Valoare crescută a bilirubinemiei, scădere în greutate, valoare scăzută a fibrinogenului, valoare crescută a INR-ului, valoare crescută a fibrin D dimer, timp prelungit de tromboplastină parțială activată, timp prelungit de protrombină
1)	Infecțiile și infestările prezentate reflectă termenii generali de clasificare.
2)	Hemoragia include hemoragie anală, veziculă cu sânge, sânge prezent în urină, hemoragie la locul de montare a cateterului, hemoragie cerebrală, hemoragie conjunctivală, contuzie, cistită hemoragică, hemoragie asociată ulcerului duodenal, coagulare intravasculară diseminată, epistaxis, contuzie oftalmică, hemoragie gastrointestinală, sângerări gingivale, hematochezie, hemartroză, hematemeză, hematom, hematurie, hemoptizie, sângerare menstruală abundentă, hemoragie la nivelul intestinului gros, melenă, hemoragie orală, hemoragie mucosală, veziculă cu sânge la nivelul gurii, hematom peritoneal, peteșii, hemoragie faringiană, hemoragie post-procedurală, hemoragie pulmonară, purpură, hemoragie retiniană, hematom subdural, hematom traumatic, hemoragie tumorală, hemoragie gastrointestinală superioară și hemoragie vaginală.
3)	Hipogamaglobulinemia include valori scăzute ale imunoglobulinelor, valori scăzute ale imunoglobulinei A, valori scăzute ale imunoglobulinei G, valori scăzute ale imunoglobulinei M, imunodeficiență, variabilă frecvență a imunodeficienței și hipogamaglobulinemie.
4)	Boala grefă-contra-gazdă (GvHD) include GvHD, GvHD la nivelul tractului gastrointestinal, GvHD la nivelul pielii
5)	Hipoalbuminemia include valori scăzute ale albuminei sanguine, hipoalbuminemie
6)	Hiperferitinemia include hiperferitinemie, valori crescute ale feritinei serice
7)	Delirul include agitație, delir, halucinații, halucinații vizuale, iritabilitate și neliniște.
8)	Tulburările de somn includ tulburări de somn, insomnie și coșmaruri.
9)	Cefaleea include cefalee și migrenă.
10)	Encefalopatia include nivel scăzut al conștienței, modificări ale statusului mental, automatism, tulburare cognitivă, stare de confuzie, tulburări de atenție, encefalopatie, somnolență, letargie, afectare a memoriei, encefalopatie metabolică și gândire anormală.
11)	Amețelile includ amețeli, presincopă și sincopă.
12)	Neuropatia periferică include dizestezie, parestezie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie periferică, hiperestezie și hipoestezie.
13)	Tremor include diskinezie și tremor.
14)	Disfuncția motorie include spasme musculare, contracții musculare, mioclonus și miopatie.
15)	Convulsiile includ convulsii, convulsii generalizate tonico-clonice și status epilepticus.
16)	Tulburările de vorbire includ tulburări de vorbire, dizartrie și afazie.
17)	Nevralgia include nevralgie și sciatică.
18)	Ataxia include ataxie și dismetrie.
19)	Tulburările vizuale includ vedere încețoșată și afectare vizuală.
20)	Tahicardia include tahicardie sinusală, tahicardie supraventriculară, tahicardie
21)	Insuficiența cardiacă include insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție ventriculară dreaptă.
22)	Hipotensiunea arterială include hipotensiune arterială și hipotensiune ortostatică.
23)	Tromboza include tromboză venoasă profundă, embolism, embolism pulmonar, tromboză, tromboza venei cave și tromboză venoasă.
24)	Tusea include tuse, tuse productivă și sindrom de tuse la nivelul căilor respiratorii superioare.

- 25) Dispneea include insuficiență respiratorie acută, dispnee, dispnee de efort, detresă respiratorie și insuficiență respiratorie.
- 26) Durerea orofaringiană include durere orală și durere orofaringiană.
- 27) Edemul pulmonar include edem pulmonar acut și edem pulmonar.
- 28) Durerea abdominală include durere abdominală, durere în partea superioară a abdomenului și disconfort abdominal.
- 29) Valorile crescute ale enzimelor hepatice includ valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale aspartataminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale transaminazelor.
- 30) Eruptii cutanate tranzitorii include dermatită, dermatită acneiformă, dermatită de contact, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculo-papulare, erupții cutanate tranzitorii papulare și erupții cutanate tranzitorii pruritice.
- 31) Durerea musculoscheletală include dorsialgie, durere osoasă, durere în flancuri, durere toracică, durere musculoscheletală, durere cervicală, durere toracică necardiacă.
- 32) Afectarea renală acută include afectarea renală acută, anurie, azotemie, valori anormale ale creatininei, valori crescute ale creatininei, insuficiență renală, disfuncție tubulară renală și necroză tubulară renală.
- 33) Fatigabilitatea include fatigabilitate și stare de rău.
- 34) Edemul include retenție lichidiană, supraîncărcare lichidiană, edem periferic, edem generalizat, edem localizat, edem facial și edem periferic.
- 35) Durerea include durere și durere la nivelul extremităților.
- * Frecvența se bazează pe valori de laborator. Pacienții sunt luați în calcul numai pentru gradul cel mai sever observat după momentul inițial.
- ** Abreviat ca ICANS. Simptomele sau semnele pot fi progresive și pot include afazie, nivel modificat al conștienței, afectarea abilităților cognitive, slăbiciune motorie, convulsii și edem cerebral.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine

În studiul clinic în curs la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B (N=79), sindromul de eliberare de citokine a fost raportat la 77% dintre pacienți (48% cu grad 3 sau 4). Două decese au avut loc în decurs de 30 zile de la perfuzarea tisagenlecleucel, incluzând un pacient care a decedat din cauza leucemiei progresive în contextul posibil al sindromului de eliberare de citokine și un pacient care a prezentat hemoragie intracraniană letală care a apărut în decursul sindromului de eliberare de citokine, care s-a rezolvat, cu sindrom de compartiment la nivel abdominal, coagulopatie și insuficiență renală.

În studiul clinic în curs la pacienți cu DLBCL (N=115), a fost raportat sindrom de eliberare de citokine la 57% dintre pacienți (23% cu grad 3 sau 4).

În studiul clinic în curs privind LF (N=97), sindromul de eliberare de citokine a fost raportat la 50% dintre pacienți. Nu au fost raportate evenimente de gradul 3 sau 4.

Sindromul de eliberare de citokine a fost clasificat conform criteriilor Penn în studiile privind LAL cu celule de tip B la copii și adolescenți și adulți tineri și DLBCL după cum urmează: Gradul 1: reacții ușoare, reacții care necesită măsuri de susținere; Gradul 2: reacții moderate, reacții care necesită terapii administrate intravenos; Gradul 3: reacții severe, reacții care necesită administrarea de vasopresoare în doză mică sau suplimentare cu oxigen; Gradul 4: reacții cu potențial letal, reacții care necesită administrarea de vasopresoare în doză mare sau intubare; Gradul 5: deces.

Sindromul de eliberare de citokine a fost clasificat conform criteriilor Lee în studiul privind LF, după cum urmează: Gradul 1: simptome generale ușoare care necesită tratament simptomatic; Gradul 2: simptome care necesită intervenție moderată, cum sunt suplimentare de oxigen cu flux redus sau administrare de vasopresoare în doză mică; Gradul 3: simptome care necesită intervenție agresivă, cum sunt suplimentare de oxigen cu flux crescut sau administrare de vasopresoare în doză mare; Gradul 4: simptome cu potențial letal și care necesită intubare; Gradul 5: exitus.

Pentru tratarea clinică a sindromului de eliberare de citokine, vezi pct. 4.4 și Tabelul 1.

Infecții și neutropenie febrilă

La pacienții cu LAL cu celulă de tip B, infecțiile severe (gradul 3 și mai mari), cu potențial letal sau letale, au avut loc la 48% dintre pacienți după perfuzarea Kymriah. Incidența generală (toate gradele) a fost de 73% (nespecificate 57%, virale 38%, bacteriene 27% și fungice 15%) (vezi pct. 4.4). 43% dintre pacienți au prezentat o infecție de orice tip în decurs de 8 săptămâni de la perfuzarea Kymriah.

La pacienții cu DLBCL, infecțiile severe (gradul 3 și mai mari), cu potențial letal sau letale, au avut loc la 34% dintre pacienți. Incidența generală (toate gradele) a fost de 58% (nespecificate 48%, bacteriene 15%, fungice 11% și virale 11%) (vezi pct. 4.4). 37% dintre pacienți au prezentat o infecție de orice tip în decurs de 8 săptămâni.

La pacienții cu LF, au apărut infecții severe (Gradul 3 sau 4) la 16% dintre pacienți. Incidența generală (toate gradele) a fost de 50% (nespecificată 36%, virală 17%, bacteriană 6% și fungică 2%) (vezi pct. 4.4). 19% dintre pacienți au prezentat o infecție de orice tip în decurs de 8 săptămâni.

Neutropenia febrilă severă (grad 3 sau 4) a fost observată la 34% dintre pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B, la 17% dintre pacienții cu DLBCL și la 12% dintre pacienții cu LF. Vezi pct. 4.4 pentru tratamentul neutropeniei febrile înainte și după perfuzarea Kymriah.

Citopenii prelungite

Citopeniile sunt foarte frecvente având în vedere chimioterapiile anterioare și administrarea tratamentului cu Kymriah.

Toți pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B au prezentat citopenie de grad 3 sau 4 după o anumită perioadă de timp după perfuzarea Kymriah. Pe baza rezultatelor de laborator, au fost raportate citopenii de grad 3 și 4, nerezolvate până în ziua 28 după perfuzarea Kymriah și au inclus număr scăzut al leucocitelor (57%), neutrofilelor (54%), limfocitelor (44%) și trombocitelor (42%) și valori scăzute ale hemoglobinei (13%).

Toți pacienții adulți cu DLBCL au prezentat, pe baza rezultatelor de laborator, citopenii de gradul 3 și 4 după o anumită perioadă de timp după perfuzarea Kymriah. Citopeniile de grad 3 și 4, nerezolvate până în ziua 28, au inclus număr scăzut al trombocitelor (39%), limfocitelor (29%), neutrofilelor (25%) și leucocitelor (21%) și valori scăzute ale hemoglobinei (14%).

La pacienții adulți cu LF, 99% au prezentat citopenii de gradele 3 și 4, în orice moment, după administrarea perfuziei cu Kymriah. Pe baza datelor de laborator, citopeniile de gradele 3 și 4 nerezolvate până în ziua 28 după perfuzarea Kymriah au inclus număr scăzut de limfocite (23%), trombocite (17%), neutrofile (16%), leucocite (13%) și valori scăzute ale hemoglobinei (3%).

Reacții adverse de natură neurologică

Cele mai multe evenimente neurotoxice au avut loc în decurs de 8 săptămâni de la perfuzare și au fost tranzitorii.

La pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B, au avut loc manifestări ale encefalopatiei și/sau delirului la 39% dintre pacienți (13% au fost de grad 3 sau 4) în decurs de 8 săptămâni după perfuzarea Kymriah. La pacienții cu DLBCL, au avut loc manifestări ale encefalopatiei și/sau delirului la 20% dintre pacienți (11% au fost de grad 3 sau 4) în decurs de 8 săptămâni după perfuzarea Kymriah. La pacienții cu LF, acestea au apărut la 9% dintre pacienți (1% gradele 3 sau 4) în decurs de 8 săptămâni de la perfuzarea Kymriah. Dintre evenimentele neurotoxice la pacienții cu LF, sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (ICANS) a apărut la 4% dintre pacienți (1% gradele 3 sau 4), toate în decurs de 8 săptămâni de la perfuzarea Kymriah.

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la 53% dintre pacienții tratați cu Kymriah pentru LAL r/r, la 17% dintre pacienții tratați pentru DLBCL r/r și 17% dintre pacienții cu LF r/r.

Femeile gravide care au administrat Kymriah pot prezenta hipogamaglobulinemie. Nivelurile imunoglobulinei trebuie evaluate la nou-născuții mamelor tratate cu Kymriah.

Imunogenitate

În studiile clinice, imunogenitatea umorală a tisagenlecleucel a fost măsurată prin determinarea anticorpilor antimurini CAR19 (anti-mCAR19) în plasmă înainte și după administrare. Cei mai mulți pacienți au obținut rezultate pozitive privind anticorpilor anti-mCAR19 predozare la pacienții copii și adolescenți și adulți tineri cu LAL (B2202, 91,1%), la pacienții adulți cu DLBCL (C2201, 93,9%) și la pacienții adulți cu LF (E2202, 66,0%).

Anticorpilor anti-mCAR19 induși de tratament au fost identificați la 40,5% dintre pacienții copii și adolescenți și adulți tineri cu LAL, 8,7% pacienții adulți cu DLBCL și 28,7% la pacienții adulți cu LF. Anticorpilor anti-mCAR19 preexistenți și induși de tratament nu au fost asociați cu un impact asupra răspunsului clinic și nici nu au avut un impact asupra expansiunii și persistenței tisagenlecleucel. Nu există dovezi conform cărora prezența anticorpilor anti-mCAR19 are impact asupra siguranței sau eficacității Kymriah.

Nu au fost observate răspunsuri imunogene la celulele T la pacienții copii și adolescenți și adulți tineri cu LAL cu celulă B, la pacienții adulți cu r/r DLBCL și pacienții adulți cu LF.

Experiența de după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse provin din experiența de după punerea pe piață asociată Kymriah prin intermediul raportărilor spontane, cazurilor din literatura de specialitate, programelor de acces extins și studiilor clinice, altele decât studiile globale de înregistrare. Dat fiind că aceste reacții sunt raportate voluntar de la o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze corect frecvența acestora sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la tisagenlecleucel.

Frecvență necunoscută: Reacție anafilactică/reacție asociată perfuzării, neurotoxicitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se aplică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX71.

Mecanism de acțiune

Tisagenlecleucel este o terapie imunocelulară autologă antineoplazică, care implică reprogramarea celulelor T proprii pacientului cu o transgenă care codifică un receptor chimeric de antigen (CAR) pentru a identifica și elimina celulele care exprimă CD19. CAR cuprinde un fragment de anticorpi murinici cu lanț unic, care recunoaște CD19, și este inclus în domeniile de semnalizare intracelulară din 4-1BB (CD137) și CD3 zeta. Componenta CD3 zeta este esențială pentru inițierea activării celulelor T și activității antitumorale în timp ce 4-1BB crește expansiunea și persistența tisagenlecleucel. La legarea de celulele care exprimă CD19, CAR transmite un semnal care promovează expansiunea și persistența tisagenlecleucel.

Eficacitate și siguranță clinică

Leucemie limfoblastică acută (LAL)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Kymriah la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri, cu vârsta de până la 25 ani inclusiv, cu LAL recidivantă sau refractară (r/r) cu celulă de tip B au fost evaluate la un total de 203 pacienți, într-un studiu pivot (B2202, N=79) și două studii de susținere (B2205J, N=64, și B2101J, N=60), deschise, cu braț unic de tratament, de fază I și II. Tuturor pacienților le-au fost recoltate produsele de leucafereză, care au fost crioprezervate înaintea și în timpul înrolării în studiu.

Studiul pivot B2202 (ELIANA) este un studiu multicentric, cu braț unic de tratament, de fază II, efectuat la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL r/r, cu celulă de tip B. Dintre cei 97 pacienți înrolați, Kymriah a fost perfuzat la 79 dintre aceștia; la 8 (8%) dintre pacienții Kymriah nu a putut fi fabricat; motive de întrerupere definitivă a tratamentului înainte de perfuzarea Kymriah au inclus deces (n=7; 7%) sau evenimente adverse (n=3; 3%) în timp ce s-a așteptat fabricarea Kymriah în studiul clinic. Durata medie de urmărire a studiului definită ca intervalul de timp de la perfuzia Kymriah până la data finalizării sau întreruperii monitorizării înainte de data centralizării datelor a fost de 16,0 luni (interval: 0,4-34,4). Timpul mediu de la perfuzia cu Kymriah la data centralizării datelor a fost de 24,2 luni (interval: 4,5-35,1). Studiul este încă în curs de desfășurare.

Informații-cheie inițiale privind pacienții înrolați și perfuzați sunt prezentate în Tabelul 3. Cei mai mulți dintre pacienți (69/79, 87%) au administrat terapie de trecere în timp ce au așteptat administrarea Kymriah. Un total de 76 din 79 pacienți (96%) cărora li s-a administrat perfuzia cu Kymriah au administrat și chimioterapie de limfodepleție după înrolare și înainte de perfuzarea unei doze unice de Kymriah (vezi pct. 4.2 pentru condiția administrării chimioterapiei cu limfodepleție).

Tabelul 3 Studiul B2202: Informații inițiale în rândul populației de pacienți înrolați și perfuzați

	Înrolați N=97 n (%)	Perfuzati N=79 n (%)
Vârsta (ani)		
Medie (deviație standard)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediană (minimum – maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Categoria de vârstă (ani) - n (%)		
<10 ani	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 ani și <18 ani	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 ani	17 (17,5)	14 (17,7)
Sex - n (%)		
Masculin	54 (55,7)	45 (57,0)
Feminin	43 (44,3)	34 (43)
Stadiul bolii - n (%)		
Primar refractar ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Recidivă ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Transplant anterior de celule stem - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primar refractar: Nu a avut o remisie morfologică completă (CR) anterioară studiului;		
² Recidivă: A avut minimum o recidivă anterior studiului		

Eficacitatea a fost stabilită prin prisma obiectivului primar, rata generală de remisie (ORR), care include cel mai bun răspuns general ca remisie completă (CR) sau remisie complete cu hemogramă incompletă (CRi) într-un interval de timp de 3 luni după perfuzare, stabilit conform evaluării Comitetului Independent de Revizuire (Independent Review Committee/IRC), și a obiectivelor secundare cheie, incluzând durata remisiei (DOR) și procentajul de pacienți care au obținut CR sau CRi cu un nivel rezidual minim al bolii (MRD) <0,01% stabilit prin citometrie în flux (cu MRD negativ). A se vedea Tabelul 4 pentru rezultatele privind eficacitatea din acest studiu. ORR a fost constantă în toate subgrupele. Opt pacienți (10,1%) care au obținut CR/CRi după perfuzarea Kymriah au efectuat transplant de celule stem hematopoietice în timpul remisiei dintre care 6 pacienți (7,6%) au efectuat transplantul în primele 6 luni după perfuzare în timpul remisiei. Kymriah a fost administrat într-un centru calificat pentru administrarea tratamentului cu Kymriah în context spitalicesc și ambulator.

Tabelul 4 Studiul B2202: Rezultate privind eficacitatea la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri leucemie acută limfoblastică, cu celulă de tip B; recidivantă/refractară (LAL)

Obiectiv principal	Pacienți înrolați N=97	Pacienți perfuzați N=79
Rată generală a remisiei (ORR) ^{1,2} , n (%) ÎÎ 95%	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)
Obiective secundare cheie	N=97	N=79
Măduvă osoasă cu CR sau CRi, cu MRD negativ ^{5,6} , n (%) ÎÎ 95%	64 (66,0) (55,7, 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6, 89,0) p<0,0001
Durata remisiei (DOR)⁷	N=65	N=65
% probabilitate fără evenimente, la 12 luni	66,3	66,3
% probabilitate fără evenimente, la 18 luni	66,3	66,3
Mediană (luni) (ÎÎ 95%)	Nu a fost atins (20,0, NE ⁹)	Nu a fost atins (20,0, NE)
Alt criteriu final secundar	N=97	N=79
Supraviețuire generală (OS) ⁸		
% probabilitate de supraviețuire la 12 luni	69,8	76,4
% probabilitate de supraviețuire la 24 luni	56,9	66,3
Mediană (luni) (ÎÎ 95%)	Nu a fost atins (19,4, NE)	Nu a fost atins (28,2, NE)
<p>¹ Necesită menținerea remisiei timp de minimum 28 zile, fără dovezi clinice de recidivă.</p> <p>² Valoare p exactă, unilaterală, nominală, pe baza H0: ORR ≤20% comparativ cu Ha: ORR >20%</p> <p>³ CR (remisie completă) a fost definită ca <5% dintre blaști în măduva osoasă, blaști circulanți în sânge trebuie să fie <1%, fără dovezi de boală extramedulară, și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite >100000/μl și număr absolut de neutrofile [ANC] >1000/μl), fără transfuzie sanguină.</p> <p>⁴ CRi (remisie completă, cu recuperare hematologică incompletă) a fost definită ca <5% blaști în măduva osoasă, blaștii circulanți din sânge trebuie să fie <1%, fără dovezi de boală extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină.</p> <p>⁵ MRD (boală reziduală minimă) negativ a fost definit ca MRD <0,01% stabilit prin citometrie în flux.</p> <p>⁶ Valoare p exact unilaterală nominală pe baza H0: Rată a remisiei MRD negativ ≤15% față de Ha: >15%.</p> <p>⁷ DOR a fost definită ca perioada de timp de la debutul CR sau CRi până la recidivă sau deces din cauza indicației existente, oricare dintre acestea are loc mai întâi (N=65).</p> <p>⁸ OS a fost definită ca intervalul de timp de la data perfuzării Kymriah până la data decesului din orice cauză pentru pacienții perfuzați și de la data înrolării până la data decesului din orice cauză pentru pacienții înrolați.</p> <p>⁹ Nu poate fi estimat.</p>		

Calitatea vieții prin prisma stării de sănătate (HRQoL) a fost evaluată prin chestionarele PedsQL și EQ-5D completate de pacienții cu vârsta de 8 ani și peste această vârstă (n=61). În rândul pacienților respondenți (n=51), modificarea medie (SD) față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL a fost de 13,1 (13,45) în luna 3, 15,4 (16,81) în luna 6 și 25,0 (19,09) în luna 12, iar modificarea medie (SD) față de valoarea totală a scorului EQ-5D VAS a fost de 16,0 (16,45) în luna 3, 15,3 (18,33) în luna 6 și 21,7 (17,14) în luna 12, indicând o îmbunătățire totală semnificativă din punct de vedere clinic a HRQoL după perfuzarea Kymriah.

Studiul de susținere B2205J (ENSIGN) a fost un studiu multicentric, cu braț unic de tratament, de fază II, la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri, cu LAL cu celule B, în recădere sau refractară. Studiul a avut un design similar și a înrolat populații de pacienți comparabile cu cele din studiul pivot B2202. Principala diferență dintre cele două studii a fost criteriul final principal de evaluare privind eficacitatea ORR, care a fost măsurată în termen de 6 luni de la perfuzia cu Kymriah în studiul B2205J, comparativ cu 3 luni în studiul pivot. Dintre cei 75 pacienți înrolați, la 64 s-a administrat perfuzia cu Kymriah; pentru 5 pacienți (6,7%), Kymriah nu a putut fi fabricată, iar 6 pacienți (8,0%) au decedat în așteptarea fabricării Kymriah în studiul clinic. Durata medie de urmărire a studiului definită ca intervalul de timp de la perfuzarea Kymriah până la data finalizării sau întreruperii monitorizării înainte de data centralizării datelor în analizele finale a fost de 12,2 luni (interval: 0,4-49,3). Timpul median de la perfuzarea Kymriah la data centralizării datelor a fost de 31,7 luni (interval: 17,6-56,0).

Dintre pacienții cărora li s-a administrat perfuzia, vârsta mediană a fost de 12,5 ani (interval: de la 3 la 25), 34 (53,1%) au fost de sex feminin și 30 (46,9%) au fost de sex masculin, 10,9% au avut boală refractară primară, 89,1% au prezentat recidiva bolii și 43,8% dintre pacienți au efectuat anterior cel puțin un transplant de celule stem hematopoietice. Caracteristicile inițiale ale bolii au fost similare la pacienții înscriși în ceea ce privește vârsta (vârsta mediană 13,0 ani, interval: 3-25), sexul (46,7% feminin și 53,3% masculin), caracterul refractar primar (10,7%) și antecedentele de transplant anterior (42,7%). Cei mai mulți dintre pacienții cărora li s-a administrat perfuzia (57/64, 89,1%) au administrat chimioterapie de trecere în timp ce așteptau Kymriah. Un total de 60 din 64 pacienți (93,8%) la care s-a administrat perfuzia cu Kymriah au administrat, de asemenea, chimioterapie de limfodepleție după înrolare și înainte de perfuzarea unei doze unice de Kymriah.

Eficacitatea a fost stabilită prin prisma criteriului de evaluare final, ORR, care a inclus cel mai bun răspuns general ca CR sau CRi care au fost menținute timp de minimum 28 zile, într-un interval de timp de 6 luni de la perfuzare, stabilit conform evaluării IRC, și a criteriilor de evaluare secundare, incluzând DOR, proporția de pacienți care au obținut CR sau CRi cu stadiu MRD negativ al bolii și OS. Dintre pacienții cărora li s-a administrat perfuzia, ORR a fost demonstrată la 45 pacienți (70,3%; 59,4% CR și 10,9% CRi). CR/CRi cu MRD negativ la nivelul măduvei osoase a fost raportată la 43 pacienți (67,2%). DOR mediană nu a fost atinsă și probabilitatea de a nu exista evenimente la 12 luni a fost de 70,5%. Probabilitatea supraviețuirii la 24 luni a fost de 54,7% și OS mediană a fost estimată la 29,9 luni (ÎI 95%: 15,1, 42,4). Rezultatele OS au fost confirmate într-o analiză actualizată a OS (și anume, OS mediană 29,9 luni [ÎI 95%: 15,2, NE], cu o probabilitate de supraviețuire de 57,6% la 24 luni; cu o urmărire mediană pentru OS de 25,9 luni), care a inclus pacienții care au trecut la un studiu separat de urmărire pe termen lung. Șapte pacienți (10,9%) care au obținut CR/CRi după perfuzarea Kymriah au efectuat transplant de celule stem hematopoietice în timpul remisie în timpul studiului, dintre care 5 pacienți (7,8%) au efectuat transplant în primele 6 luni de după perfuzare. Rezultatele eficacității raportate pentru pacienții înscriși (n=75) demonstrează o valoare ORR de 60,0% (50,7% CR și 9,3% CRi; 57,3% cu MRD negativ la nivelul măduvei osoase). Supraviețuirea generală raportată la populația înregistrată este în conformitate cu populația la care s-a administrat perfuzia.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe privind eficacitatea sau siguranța între diversele subcategorii de vârstă.

Pacienți cu leucemie activă a SNC

Din patru pacienți cu leucemie activă a SNC (și anume, CNS-3) incluși în studiul B2101J, trei au prezentat sindrom de eliberare de citokine (Gradul 2-4) și anomalii neurologice tranzitorii (Gradul 1-3) care s-au rezolvat în 1-3 luni de la administrarea perfuziei. Un pacient a decedat din cauza progresiei bolii și cei trei pacienți rămași au obținut CR sau CRi și au supraviețuit 1,5-2 ani după perfuzare.

Limfom difuz, cu celulă mare de tip B (DLBCL)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Kymriah la pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (r/r) (DLBCL) care au administrat ≥ 2 linii de chimioterapie, inclusiv rituximab și antracilină, sau care au recidivat în urma transplantului hematopoietic autolog de celule stem (HSCT) au fost evaluate într-un studiu deschis, pivot, cu braț unic de tratament. În studiul C2201 nu au fost înrolați pacienții cu limfom bogat în celule T/bogat în histiocite, cu celule B mari (THRBCL), limfom cutanat primar cu celule B mari, limfom mediastinal primar cu celule B (PMBCL), DLBCL pozitiv pentru EBV la vârstnici, transformare Richter și limfom Burkitt.

Studiul pivot C2201 (JULIET) este un studiu multicentric, de fază II, cu braț unic de tratament, la pacienții adulți cu DLBCL recidivant sau refractar. Dintre cei 167 pacienți înrolați, la 115 pacienți s-a perfuzat Kymriah. Aproximativ 31% dintre pacienți au întrerupt participarea la studiu înainte de perfuzarea Kymriah. Kymriah nu a putut fi fabricat pentru 13 pacienți (8%). Alte motive pentru întreruperea tratamentului înainte de perfuzarea Kymriah au inclus deces (n=16; 10%), decizia medicului/progresia bolii primare (n=16; 10%), decizia pacientului (n=2; 1%), deviere de la protocol (n=1; 1%) sau evenimente adverse (n=4; 2%) în timp ce s-a așteptat fabricarea Kymriah în studiul clinic. Durata mediană de urmărire a studiului definită ca intervalul de timp de la perfuzarea Kymriah până la data finalizării sau întreruperii monitorizării înainte de data centralizării datelor a fost de 7,7 luni (interval: 0,4-50,0). Timpul mediu de la perfuzarea Kymriah la data centralizării datelor a fost de 40,3 luni (interval: 24,0-52,6). Studiul este încă în curs de desfășurare.

Informații-cheie inițiale privind pacienții înrolați și perfuzați sunt prezentate în Tabelul 5. Tuturor pacienților li s-a recoltat materialul de bază prin leucafereză care a fost crioprezervat înaintea și în timpul înrolării în studiu. Cei mai mulți dintre pacienți (103/115, 90%) au administrat terapie de bridging pentru stabilizarea bolii. Tipul și durata terapiei de bridging au fost lăsate la latitudinea medicului. 107/115 pacienți (93%) au administrat chimioterapie de limfodepleție înainte de perfuzarea Kymriah. Kymriah a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză unică ($0,6-6,0 \times 10^8$ celule T viabile CAR-pozitive) într-un centru calificat pentru administrarea tratamentului cu Kymriah în context spitalicesc și ambulator.

Tabelul 5 Studiul C2201: Informații inițiale în rândul populației de pacienți înrolați și perfuzați

	Înrolați N=167 n (%)	Perfuzati N=115 n (%)
Vârsta (ani)		
Medie (deviație standard)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediană (minimum – maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Categoria de vârstă (ani) - n (%)		
<65 ani	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 ani	47 (28,1)	26 (22,6)
Sex - n (%)		
Masculin	105 (62,9)	71 (61,7)
Feminin	62 (37,1)	44 (38,3)
Transplant hematopoietic anterior de celule stem (SCT) - n (%)		
Nu	93 (55,7)	59 (51,3)
Da	74 (44,3)	56 (48,7)
Boală de stadiul III/IV la intrarea în studiu - n (%)		
Nu	36 (21,6)	27 (23,5)
Da	131 (78,4)	88 (76,5)
Număr de linii anterioare de terapie antineoplazică – 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)
Stadiul bolii – n (%)		
Refractară la ultima linie de tratament	98 (58,7)	63 (54,8)
Recidivă după ultima linie de tratament	69 (41,3)	52 (45,2)

Eficacitatea Kymriah a fost evaluată în funcție de obiectivul primar, și anume cea mai bună rată generală de răspuns (ORR), care include răspuns complet (CR) și răspuns parțial (PR) conform celor stabilite prin evaluarea Comitetului Independent de Revizuire (IRC), și de obiectivele secundare, inclusiv durata răspunsului (Tabelul 6).

Tabelul 6 Studiul C2201: Rezultate privind eficacitatea la pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL) după două sau mai multe linii de terapie sistemică

	Pacienți înrolați N=167	Pacienți perfuzați N=115
Obiectiv primar¹	N=147	N=99
Rată generală de răspuns (ORR) (CR+PR)², n (%) ÎI 95%	54 (36,7) (28,9, 45,1)	54 (54,5) (44,2, 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Răspuns în luna 3	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Răspuns în luna 6	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,2)	31 (31,3)
Durata răspunsului (DOR)³	N=54	N=54
Mediană (luni) (ÎI 95%)	Nu a fost atins (10,0, NE ⁴)	Nu a fost atins (10,0, NE ⁴)
% probabilitate fără recidivă, la 12 luni	63,4	63,4
% probabilitate fără recidivă, la 18 luni	63,4	63,4
% probabilitate fără recidivă, la 24 luni	60,8	60,8
% probabilitate fără recidivă, la 30 luni	60,8	60,8
Alte criterii finale secundare	N=167	N=115
Supraviețuire generală (OS)⁴		
% probabilitate de supraviețuire la 12 luni	41,0	48,2
% probabilitate de supraviețuire la 24 luni	33,3	40,4
% probabilitate de supraviețuire la 36 luni	29,0	36,2
Mediană (luni) (ÎI 95%)	8,2 (5,8, 11,7)11,7	11,1 (6,6, 23,9)
¹	Criteriul final principal a fost analizat la toți pacienții pentru care Kymriah a fost fabricat la unitatea Novartis din SUA.	
²	ORR este procentajul de subiecți care au obținut cel mai bun răspuns complet (BOR) din CR sau PR pe baza criteriilor Lugano (Cheson 2014); pacienții neperfuzati au fost alocați la BOR=necunoscut (și anume, nerespondenți).	
³	DOR a fost definită ca intervalul de timp de la obținerea CR sau PR până la recidivă sau deces din cauza DLBCL, oricare a avut loc mai întâi.	
⁴	OS a fost definită ca intervalul de timp de la data perfuzării Kymriah până la data decesului din orice cauză (N=115) și intervalul de timp de la data înrolării până la data decesului din orice cauză pentru pacienții înrolați (N=167).	
⁵	Nu poate fi estimat.	

Dintre cei 41 pacienți care au atins CR, 16 pacienți au prezentat un răspuns general al bolii PR, care, în timp, s-a îmbunătățit și a devenit CR; cei mai mulți pacienți (13/16) au obținut o conversie de la PR la CR în 6 luni după perfuzarea tisagenlecleucel. ORR a fost constantă în toate subgrupele.

Limfom folicular (LF)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Kymriah la pacienții adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar (r/r), au fost evaluate într-un studiu deschis, multicentric, cu braț unic de tratament, de fază II (E2202, N=97).

Studiul pivot E2202 (ELARA) a inclus pacienții refractari sau la care boala a recidivat în interval de 6 luni de la finalizarea a două sau mai multe linii de terapie sistemică (inclusiv un anticorp anti-CD20 și un agent alchilant), la care boala a recidivat în timpul sau în interval de 6 luni de la finalizarea terapiei de menținere cu anticorp anti-CD20 după minimum două linii de tratament, sau la care boala a recidivat după transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) autologe. Studiul a exclus pacienții cu infecții active sau severe, limfom transformat sau alte tipuri de limfom agresiv, inclusiv pacienții cu LF de grad 3b, cei care au primit anterior HSCT alogen sau care au avut boală cu implicare activă a SNC.

Dintre cei 98 pacienți care au fost înrolați și care au efectuat leucafereză, unui număr de 97 pacienți s-a administrat perfuzie cu Kymriah. Un pacient a obținut un răspuns complet anterior perfuzării, care a fost atribuit liniei anterioare de tratament și, ulterior, a întrerupt definitiv participarea la studiu conform deciziei medicului anterior perfuziei. Tuturor pacienților li s-au colectat și crioprezervat produse de leucafereză înainte de intrarea în studiu sau în timpul acestuia. Kymriah a fost livrat tuturor pacienților înrolați. Durata mediană a urmăririi studiului, definită ca intervalul de timp de la perfuzarea Kymriah până la data finalizării studiului sau întreruperii definitive a urmăririi înainte de centralizarea datelor a fost de 18,6 luni (interval: 1,8-29,9). Durata mediană de la perfuzarea Kymriah până la data centralizării datelor a fost de 20,8 luni (interval: 14,4-29,9). Studiul este încă în curs de desfășurare.

Dintre cei 97 pacienți perfuzați cu Kymriah, 94 pacienți aveau boală cuantificabilă la momentul initial conform Comitetului Independent de Revizuire/Independent Review Committee (IRC) și sunt incluși în setul de analiză a eficacității (EAS).

Informațiile-cheie inițiale pentru setul înrolat și EAS sunt prezentate în Tabelul 7. Aproximativ jumătate dintre pacienți (44/94; 47%) au administrat terapie de trecere pentru stabilizarea bolii între leucafereză și administrarea Kymriah și tuturor pacienților li s-a administrat chimioterapie de limfodepleție. Pentru toți pacienții perfuzați, Kymriah a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză unică, într-un centru calificat de tratament, în regim de spitalizare sau ambulator (18%).

Tabelul 7 Studiul E2202: Informații inițiale în rândul populației de pacienți înrolați și perfuzați EAS

	Înrolați N=98 n (%)	EAS N=94* n (%)
Vârsta (ani)		
Medie (deviație standard)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediană (minimum – maximum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Categoria de vârstă (ani) – n (%)		
<65 ani	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 ani	24 (24,5)	24 (25,5)
Sex – n (%)		
Masculin	65 (66,3)	64 (68,1)
Feminin	33 (33,7)	30 (31,9)
Boală de stadiul III/IV la intrarea în studiu n – (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Scor FLIPI crescut¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Boală cu masă tumorală mare la momentul inițial² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Număr de linii anterioare de terapie antineoplazică – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Mediană (minimum – maximum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Stadiul bolii – n (%)		
Refractară la ultima linie de tratament	76 (77,6)	74 (78,7)
Recidivă după ultima linie de tratament	17 (17,3)	17 (18,1)
Dublu refractari³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progresia bolii în interval de 24 luni (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Transplant anterior de celule stem hematopoietice (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Inhibitor PI3K administrat anterior – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Pacienții perfuzați, cu boală cuantificabilă la momentul inițial conform Independent Review Committee (IRC) și care sunt incluși în setul de analiză a eficacității.		
¹ FLIPI include 5 factori marcați de prognostic; FLIPI = sumă (unde factorul de prognostic = Da); Redus: 0-1 criterii îndeplinite; intermediar: 2 criterii îndeplinite; mare: 3 sau mai multe criterii îndeplinite.		
² Boală cu masa tumorală mare, definită conform IRC ca imagistică care arată orice masă tumorală la nivelul ganglionilor sau în afara lor, cu diametrul >7 cm sau implicare a minimum 3 situri la nivelul ganglionilor, fiecare cu un diametru de >3 cm.		
³ Dublu refractari sunt definiți pacienții care nu au răspuns sau care au recidivat în interval de 6 luni după terapia cu agenți anti-CD20 și agenți alchilanți, în orice regim.		
⁴ POD24: subiecți cu boala primar-refractară sau progresivă în interval de 24 luni de la inițierea unui tratament de primă linie care conține anticorpi monoclonali anti-CD20.		

Eficacitatea a fost evaluată prin prisma criteriului final principal, și anume rata de răspuns complet (CRR), înregistrată de la perfuzare până la progresia bolii sau începerea unei noi terapii. CRR a fost determinată de IRC pe baza criteriilor de clasificare Lugano (Cheson 2014). Criterii finale secundare au inclus rata generală de răspuns (ORR), durata răspunsului (DOR), supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), supraviețuirea generală (OS). Timpul median de la înrolare la perfuzare a fost de 46 zile (interval: 23 până la 127). Prima evaluare a bolii a fost programată pentru a fi efectuată în luna 3 după perfuzare.

Tabelul 8 Studiul E2202: Rezultate privind eficacitatea la pacienții adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie

	Pacienți înrolați N=98	Pacienți EAS* N=94
Rata de răspuns complet (CRR)¹, conform IRC n (%) ÎÎ 95%	67 (68,4) (58,9, 78,1)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
Rată generală de răspuns (ORR)², conform IRC n/N (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Durata răspunsului (DOR)³, conform IRC	N=84	N=81
Mediană (luni) (ÎÎ 95%)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% probabilitate fără evenimente la 9 luni (ÎÎ 95%)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
<p>ÎÎ=Interval de încredere, NE=Necuantificabil</p> <p>* Pacienții perfuzați, cu boală cuantificabilă la momentul inițial conform Independent Review Committee (IRC) și care sunt incluși în setul de analize privind eficacitatea.</p> <p>¹ Criteriul final principal a fost CRR conform IRC pe baza criteriilor de răspuns Lugano (Cheson 2014) și definit ca procentajul de pacienți cu cel mai bun răspuns general (BOR) din răspuns complet (CR). Pacientul căruia nu i s-a administrat perfuzie a fost tratat ca non-respondent.</p> <p>² ORR a fost definită ca procentajul de subiecți care au obținut cel mai bun răspuns general (BOR) din CR sau PR. Pacientul căruia nu i s-a administrat perfuzie a fost tratat ca non-respondent.</p> <p>³ DOR a fost definită ca intervalul de timp de la obținerea CR sau PR până la recidivă sau deces din cauza LF, oricare a avut loc mai întâi.</p>		

Toți respondenții au obținut primul răspuns (CR sau PR) la prima evaluare a bolii efectuată post-perfuzare, la 3 luni. Dintre cei 65 pacienți care au obținut în cele din urmă CR, 15 pacienți (16%) au avut initial PR. Cei mai mulți dintre pacienți au trecut de la PR la CR în intervalul de 6 luni după perfuzare. Niciunui pacient căruia i s-a administrat perfuzia cu Kymriah nu i s-a efectuat transplant în timp ce prezenta răspuns (CR sau PR).

Probabilitatea ca un pacient să mențină răspunsul (DOR) ≥ 9 luni a fost de 76% (ÎÎ 95%: 64,9, 84,3), în timp ce probabilitatea ca un pacient care a obținut CR să mențină răspunsul ≥ 9 luni a fost 87% (ÎÎ 95%: 75,6, 93,3).

Analizele subgrupurilor au demonstrat CRR, în general constantă în toate subgrupele, inclusiv subgrupe cu prognostic de risc crescut: scor FLIPI crescut (CRR de 63%), HSCT anterior (CRR de 66%), POD24 (CRR de 59%) și caracter dublu refractar (CRR de 66%).

Grupe speciale de pacienți

Nu există date suficiente pentru a determina dacă există diferențe privind eficacitatea sau siguranța între diversele subcategorii de vârstă, deși beneficiul clinic și experiența privind siguranța la pacienții vârstnici cu DLBCL și LF, cu vârsta peste 65 ani (23% și 24,7% din populația de studiu pentru DLBCL, respectiv LF) au fost comparabile cu cele privind populația generală.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kymriah la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în următoarele afecțiuni: a) tratamentul limfomului limfoblastic cu celule B și b) tratamentul neoplaziilor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma perfuzării Kymriah la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu r/r LAL cu celula de tip B, la pacienții cu r/r DLBCL și LF r/r, tisagenlecleucel prezintă, în general, o expansiune inițială rapidă urmată de un declin bi-exponențial mai lent. Variabilitatea crescută între subiecți a fost asociată cu parametrii expunerii *in vivo* (ASC_{0-28d} și C_{max}) în toate indicațiile.

Cinetica celulară la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celula de tip B

Un rezumat al parametrilor de cinetică celulară ai tisagenlecleucel la pacienții copii și adolescenți și adulți tineri cu LAL cu celula B este furnizat în Tabelul 9 de mai jos. Expansiunea maximă (C_{max}) a fost de aproximativ 1,6 ori mai mare la pacienții CR/CRi (n=103) comparativ cu pacienții care nu au prezentat răspuns (NR) (n=10) conform măsurătorilor qPCR. S-a observat expansiune întârziată și mai mică la pacienții NR comparativ cu pacienții CR/CRi.

Tabelul 9 Parametrii cinetici celulari ai tisagenlecleucel la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu r/r LAL cu celula de tip B (Studiile B2202 și B2205J)

Parametru	Informații statistice pe scurt	Pacienți care au prezentat răspuns (CR/CRi) N=105	Pacienți care nu au prezentat răspuns (NR) N=12
C_{max} (côpii/ μ g)	Medie geometrică (CV%),n	35300 (154,0), 103	21900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (zi)	Mediană [min;max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
ASC_{0-28d} (côpii/ μ g*zi)	Medie geometrică (CV%),n	309000 (178,1), 103	232000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (zi)	Medie geometrică (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	Mediană [min;max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Cinetica celulară la pacienții adulți cu DLBCL

Un rezumat al parametrilor de cinetică celulară al tisagenlecleucel la pacienții cu DLBCL este furnizat în Tabelul 10 de mai jos.

Tabelul 10 Parametrii cinetici celulari ai tisagenlecleucel la pacienții cu r/r DLBCL

Parametru	Informații statistice pe scurt	Pacienți care au prezentat răspuns (CR și PR) N=43	Pacienți care nu au prezentat răspuns (SD/PD/Necunoscut) N=72
C_{max} (côpii/ μ g)	Medie geometrică (CV%),n	5840 (254,3), 43	5460 (326,89), 65
T_{max} (zi)	Mediană [min;max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
ASC_{0-28d} (côpii/ μ g*zi)	Medie geometrică (CV%),n	61200 (177,7), 40	67000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (zi)	Medie geometrică (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T_{last}	Mediană [min;max], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Cinetica celulară la pacienții cu LF

Un rezumat al parametrilor cinetici celulari ai tisagenlecleucel la pacienții cu LF după criteriul BOR este furnizat în Tabelul 11 de mai jos.

Valoarea mediei geometrice ASC_{0-28d} a respondenților a fost de 2,9 ori mai mare comparativ cu non-respondenții, în timp ce valoarea mediei geometrice C_{max} a fost de 2,1 ori mai mare la respondenți comparativ cu non-respondenți.

Tabelul 11 Parametrii cinetici celulari ai tisagenlecleucel la pacienții cu LF r/r

Parametru	Statistică rezumat	Pacienți respondenți (CR și PR) N=81	Pacienți non-respondenți (SD/PD) N=12
C_{max} (copii/micrograms)	Medie geometrică (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T_{max} (zi)	Mediană [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
ASC_{0-28d} (copii/micrograme*zi)	Medie geometrică (CV%), n	57500 (261), 66	20100 (18100), 7
$T_{1/2}$ (zi)	Medie geometrică (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (zi)	Mediană [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B, tisagenlecleucel s-a dovedit a fi prezent în sânge și măduva osoasă timp de peste 2 ani. Distribuția tisagenlecleucel în măduva osoasă a fost de 47,2% din cea prezentă în sânge în ziua 28 în timp ce, în lunile 3 și 6, acesta se distribuie 68,3%, respectiv 69% (Studiile B2202 și B2205J). De asemenea, tisagenlecleucel se distribuie și persistă în lichidul cerebrospinal la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B (Studiul B2101J) timp de până la 1 an.

La pacienții adulți cu DLBCL (Studiul C2201), tisagenlecleucel a fost detectat timp de până la 3 ani în sângele periferic și până în luna 9 în măduva osoasă la pacienții care au prezentat răspuns complet. Distribuția către măduva osoasă a fost aproape 70% din cea către sânge în ziua 28 și 50% în luna 3 atât la pacienții care au prezentat răspuns, cât și la cei care nu au prezentat răspuns.

La pacienții adulți cu LF (Studiul E2202), tisagenlecleucel a fost detectat timp de până la 18 luni în sângele periferic și până în luna 3 în măduva osoasă la pacienții care au avut un răspuns complet. Coeficientul de partiție sânge-măduvă în măduva osoasă a fost de aproape 54% din cel prezent în sânge în luna 3 atât la pacienții respondenți, cât și la cei non-respondenți.

Eliminare

Profilul de eliminare a Kymriah include un declin bi-exponențial în sângele periferic și măduva osoasă.

Liniaritate/Non-liniaritate

Nu există nicio relație vizibilă între doză și ASC_{0-28d} sau C_{max} .

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Graficele valorilor parametrilor cinetici celulari în funcție de vârstă (22 până la 76 ani la pacienții cu DLBCL și 29 până la 73 ani la pacienții cu LF) nu au evidențiat nicio relație relevantă între parametrii cinetici celulari (ASC_{0-28d} și C_{max}) și vârstă.

Sex

Sexul nu a fost identificat ca o caracteristică semnificativă care să influențeze expansiunea tisagenlecleucel la pacienții cu LAL cu celulă de tip B, la pacienții cu DLBCL și LF. În Studiul B2202, Kymriah s-a administrat la 43% femei și 57% bărbați, în Studiul C2201 Kymriah s-a administrat la 38% femei și 62% bărbați și în Studiul E2202 Kymriah s-a administrat la 34% femei și 66% bărbați. Mai mult, în Studiul E2202, mediile geometrice ale parametrilor expunerii (C_{max} și ASC_{0-28d}) au fost identificate ca fiind cu 111%, respectiv 106% mai mare la pacienții de sex feminin comparativ cu pacienții de sex masculin, deși interpretarea expansiunii în funcție de sex este dificilă din cauza suprapunerii intervalelor și variabilității crescute în rândul subiecților.

Rasă/etnie

Există dovezi limitate conform cărora rasa/etnia au impact asupra expansiunii Kymriah la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL, DLBCL și LF. În Studiul B2202 au participat 73,4% pacienți de rasă caucaziană, 12,7% de rasă asiatică și 13,9% pacienți de alte etnii. În Studiul C2201, au participat 85% pacienți de rasă albă, 9% pacienți asiatici, 4% pacienți de rasă neagră sau afro-americană și 3 pacienți (3%) de rasă necunoscută. În Studiul E2202, au existat 75% pacienți caucazieni, 13% pacienți asiatici, 1% pacienți de rasă neagră sau americani africani și 10% de rasă necunoscută.

Greutate corporală

La pacienții cu DLBCL, LAL și LF, în întregul interval de greutate corporală (LAL: 14,4 la 137 kg; DLBCL: 38,4 până la 186,7 kg; LF: 44,3 până la 127,7 kg), graficele qPCR ale parametrilor cinetici celulari comparativ cu greutatea corporală nu au evidențiat nicio relație vizibilă între valorile parametrilor cinetici celulari și greutatea corporală.

Transplant efectuat anterior

Transplantul anterior nu a avut niciun impact asupra expansiunii/persistenței Kymriah la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B, la pacienții adulți cu DLBCL sau pacienții adulți cu LF.

5.3 Date preclinice de siguranță

Evaluarea non-clinică a siguranței Kymriah s-a referit la problemele de siguranță ale unei posibile creșteri celulare necontrolate a celulelor T transduse, *in vitro* și *in vivo*, cât și a toxicității, biodistribuției și persistenței asociate dozei. Nu au fost identificate astfel de riscuri pe baza acestor studii.

Carcinogenitate și mutagenitate

Testele de genotoxicitate și studiile de carcinogenitate la rozătoare nu sunt adecvate pentru a evalua riscul de mutagenză asociată inserției ADN pentru terapiile celulare modificate genetic. Nu sunt disponibile modele adecvate alternative.

Studiile privind expansiunea *in vitro* cu celule T CAR (Kymriah) de la donatori sănătoși și pacienți nu au evidențiat transformarea și/sau imortalizarea celulelor T. Studiile *in vivo* la șoareci imunocompromiși nu au arătat semne de creștere celulară anomală sau semne de expansiune a celulelor clonate timp de până la 7 luni, care reprezintă cea mai lungă perioadă semnificativă de observație la modelele de șoareci cu sistem imunitar compromis. O analiză a situsului de inserție genomică a vectorului lentiviral a fost efectuată la medicamentele Kymriah de la 14 donatori individuali (12 pacienți și 2 voluntari sănătoși). Nu au existat dovezi ale integrării preferențiale lângă genele relevante sau ale unei creșteri exagerate preferențiale a celulelor care au găzduit situsurile de integrare relevante.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii non-clinice privind siguranța funcției de reproducere deoarece niciun model adecvat de animal nu este disponibil.

Studii efectuate la animalele tinere

Nu au fost efectuate studii la animale tinere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glucoză
Clorură de sodiu
Soluție de albumină plasmatică umană
Dextran 40 pentru preparate injectabile
Dimetilsulfoxid
Gluconat de sodiu
Acetat de sodiu
Clorură de potasiu
Clorură de magneziu
N-acetilriptofanat de sodiu
Caprilat de sodiu
Aluminiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

9 luni.

Medicamentul trebuie administrat imediat după decongelare. După decongelare, medicamentul trebuie ținut la temperatura camerei (20°C-25°C) și administrat prin perfuzare în decursul a 30 minute pentru a se menține viabilitatea maximă a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Se va păstra și transporta la temperaturi sub -120°C, de exemplu, într-un recipient pentru păstrare criogenică în faza gazoasă a azotului lichid.

Pentru condiții de păstrare după decongelarea medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

O pungă de perfuzare din etilen vinil acetat (EVA) cu tubulatură din clorură de polivinil (PVC) și un interconector cu vârf luer închis cu un capac de tip luer lock, conținând dispersie celulară fie 10-30 ml (pungi de 50 ml), fie 30-50 ml (pungi de 250 ml).

Fiecare pungă de perfuzare se află într-un înveliș de ambalaj secundar.

O doză individuală de tratament cuprinde 1 sau mai multe pungi de perfuzare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Verificarea și decongelarea pungii(ilor) de perfuzare

A nu se decongela medicamentul înainte de a fi gata de utilizare.

Punga de perfuzare trebuie pusă într-o a doua pungă sterilă în timpul decongelării pentru a evita contaminarea porturilor și scurgerile. Kymriah trebuie decongelat la 37°C, fie în baie de apă, fie prin metoda de decongelare uscată, până când nu se mai vede gheață în punga de perfuzare. Punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare și trebuie păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) până la perfuzare. Dacă s-a primit mai mult de o pungă de perfuzare pentru doza în care trebuie administrat tratamentul, a doua pungă nu trebuie decongelată decât după ce conținutul pungii anterioare a fost administrat.

Kymriah nu trebuie manipulat. De exemplu, Kymriah nu trebuie diluat (extras din pungă și resuspendat într-un alt mediu) înainte de perfuzare.

Înainte de decongelare, punga(ile) de perfuzare trebuie examinată(e) pentru a se depista orice rupturi sau fisuri. Dacă punga de perfuzare pare deteriorată sau că prezintă scurgeri, aceasta nu trebuie perfuzată și trebuie aruncată în conformitate cu procedurile locale privind manipularea deșeurilor biologice (vezi pct. 4.2.).

Măsuri de precauție de luat pentru transportul și eliminarea medicamentului

Kymriah trebuie transportat în interiorul unității în recipiente închise, incasabile și etanșe.

Kymriah conține celule sanguine umane, modificate genetic. Trebuie respectate recomandările locale privind manipularea deșeurilor biologice pentru medicamentul neutilizat sau deșeurile medicale. Toate materialele care au intrat în contact cu Kymriah (deșuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor biologice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1297/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

23 august 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Statele Unite ale Americii

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

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Elemente-cheie:

Disponibilitatea tocilizumab și calificarea centrului

DAPP se va asigura că spitalele și centrele asociate care dispensează KYMRIA sunt calificate în conformitate cu programul agreat de distribuție controlată:

- asigurând acces imediat, la locație, la o doză de tocilizumab per pacient înainte de administrarea perfuziei KYMRIA. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o altă doză de tocilizumab în interval de 8 ore de la fiecare doză anterioară. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, DAPP se va asigura că sunt disponibile la locație măsuri adecvate alternative pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- asigurând faptul că profesioniștii din domeniul sănătății implicați în tratarea unui pacient au finalizat programul educațional.

Program educațional

Înainte de lansarea KYMRIA în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să stabilească conținutul și formatul materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă.

Program educațional pentru cadre medicale

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru unde KYMRIA este pus pe piață, toate cadrele medicale care vor prescrie, dispensa și administra KYMRIA vor primi un document îndrumător pentru:

- a facilita identificarea CRS și reacțiilor adverse neurologice grave
- a facilita tratarea CRS și reacțiilor adverse neurologice grave
- a asigura monitorizarea adecvată a CRS și reacțiilor adverse neurologice grave
- a facilita furnizarea tuturor informațiilor relevante către pacienți
- a asigura faptul că reacțiile adverse sunt raportate în mod adecvat
- a se asigura că sunt furnizate instrucțiuni detaliate privind procedura de decongelare
- înainte de a trata un pacient, a asigura faptul că la centru este disponibil tocilizumab pentru fiecare pacient; în situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, a se asigura că sunt disponibile la locație măsuri adecvate alternative pentru tratarea CRS

Program educațional pentru pacienți

Pentru a informa pacienții și a le explica:

- riscurile CRS și reacțiile adverse neurologice asociate cu KYMRIA
- necesitatea raportării imediate a simptomelor către medicul curant
- necesitatea rămânerii în apropierea centrului unde se administrează KYMRIA timp de minimum 4 săptămâni de la administrarea perfuziei cu KYMRIA
- obligația pacientului de a avea la el, în permanență, cardul pacientului

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (PASS): Pentru a caracteriza în continuare siguranța – inclusiv siguranța pe termen lung – a Kymriah, solicitantul trebuie să efectueze și să depună un studiu pe baza datelor dintr-un registru al bolii la pacienții cu LAL și DLBCL.	Raportări de actualizare: Raportări anuale privind siguranța și raportări anuale la 5 ani Raport final privind rezultate studiului: Decembrie 2038
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a evalua în continuare eficacitatea și siguranța a Kymriah la pacienții cu LAL, cu vârsta sub 3 ani, solicitantul trebuie să efectueze și să depună un studiu pe baza datelor dintr-un registru al bolii la pacienții cu LAL.	Raportări de actualizare: Incluse ca parte a raportărilor anuale ale PASS non-intervențional Raport final: Decembrie 2023
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a evalua în continuare eficacitatea Kymriah la pacienții cu DLBCL recidivant/refractor, solicitantul trebuie să efectueze și să depună un studiu prospectiv, observațional, la pacienții cu DLBCL r/r, pe baza datelor din registru, cu măsuri privind eficacitatea conform studiului C2201, inclusiv detalii privind timpul de fabricație (și anume, intervalul de timp de la ultima recidivă sau status refractor confirmat, intervalul de timp de la decizia de tratare și intervalul de timp de la leucaferază la perfuzare).	Iunie 2022
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a evalua în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a Kymriah la pacienții cu DLBCL r/r, solicitantul trebuie să depună CSR final, inclusiv un raport privind monitorizarea pe 5 ani din studiul C2201.	CSR Final: August 2023
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a evalua în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a Kymriah în DLBCL recidivant/refractor, solicitantul trebuie să depună rezultatele studiului CCTL019H2301 – studiu deschis, de fază III, privind Kymriah comparativ cu tratamentul standard la pacienți adulți cu limfom non-Hodgkin cu celule B, agresiv, recidivant sau refractor.	Iunie 2022

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA PUNGII DE PERFUZARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kymriah dispersie perfuzabilă cu $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule tisagenlecleucel (celule T CAR+ viabile)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe, modificate genetic *ex vivo*, utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor chimeric de antigen anti-CD19 (CAR).

Conține $1,2 \times 10^6$ până la 6×10^8 celule T CAR+ viabile.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: glucoză, clorură de sodiu, albumină umană soluție, dextran 40 pentru injectare, dimetilsulfoxid, gluconat de sodiu, acetat de sodiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu, N-acetilriptofanat de sodiu, caprilat de sodiu, aluminiu, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă
10 ml-50 ml per pungă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A nu se utiliza un filtru de depleție leucocitară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și a se transporta la temperaturi sub -120°C; a nu se decongela medicamentul decât înainte de utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Conține celule modificate genetic.

A se elimina conform recomandării locale privind manipularea deșeurilor biologice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Nume:

Data nașterii: {ZZ LLL AAAA}

Aph ID/DIN:

Serie:

Punga x

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu se aplică.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu se aplică.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient sau aparținător

Kymriah dispersie perfuzabilă cu $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule tisagenlecleucel (celule T CAR+ viabile)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul dumneavoastră vă va da un Card al pacientului. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile de pe acesta.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale Cardul pacientului când mergeți la cabinetul medical sau la spital.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, dar în acest prospect se va face referire numai la „dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kymriah și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Kymriah
3. Cum se administrează Kymriah
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kymriah
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kymriah și pentru ce se utilizează

Ce este Kymriah

Kymriah, cunoscut și sub denumirea de tisagenlecleucel, este produs din unele dintre propriile dumneavoastră leucocite, numite celule T. Celulele T sunt importante pentru ca sistemul dumneavoastră imunitar (apărarea organismului dumneavoastră) să funcționeze corespunzător.

Cum funcționează Kymriah?

Celulele T sunt prelevate din sângele dumneavoastră și o genă nouă este introdusă în celulele T astfel încât acestea să poată ținti celulele canceroase din organismul dumneavoastră. Când Kymriah este perfuzată în sângele dumneavoastră, celulele T modificate vor găsi celulele canceroase și le vor omorî.

Pentru ce se utilizează Kymriah

Kymriah este utilizată pentru a trata:

- **Leucemie acută limfoblastică cu celule de tip B (LAL cu celulă de tip B)** - o formă de cancer care afectează alte tipuri de leucocite. Medicamentul poate fi utilizat la copii și la adulți tineri, cu vârsta de până la 25 ani inclusiv, care suferă de acest tip de cancer.
- **Limfom difuz, cu celulă mare de tip B (DLBCL)** - o formă de cancer care afectează unele tipuri de leucocite, în principal, de la nivelul ganglionilor limfatici. Medicamentul poate fi utilizat la adulți (18 ani sau peste această vârstă), care suferă de acest tip de cancer.
- **Limfom folicular (LF)** - o formă de cancer care afectează unele tipuri de leucocite, numite limfocite, mai ales la nivelul ganglionilor limfatici. Medicamentul poate fi utilizat la adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste această vârstă) care prezintă acest tip de cancer.

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care funcționează Kymriah sau de ce acest medicament v-a fost prescris dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Kymriah

Nu trebuie să vi se administreze Kymriah:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Dacă considerați că este posibil să fiți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționări și precauții

Kymriah este produs din propriile dumneavoastră globule albe din sângele dumneavoastră și trebuie să vi se administreze numai dumneavoastră.

Înainte de a vi se administra Kymriah, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- Ați efectuat un transplant cu celule stem în ultimele 4 luni. Medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți semne sau simptome ale bolii grefă-contra-gazdă. Aceasta apare când celulele transplantate vă atacă organismul, determinând apariția unor simptome cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii, greață, vărsături, diaree și scaune cu sânge.
- Aveți orice probleme cu plămâni, inima sau tensiunea arterială (mică sau mare).
- Observați agravarea simptomelor cancerului dumneavoastră. Dacă aveți leucemie, acestea pot include febră, stare de slăbiciune, sângerare la nivelul gingiilor, învinețire. Dacă aveți limfom, acestea pot include febră inexplicabilă, stare de slăbiciune, transpirații nocturne, scădere bruscă în greutate.
- Aveți o infecție. Infecția va fi tratată înainte de perfuzarea Kymriah.
- Dacă ați avut vreodată hepatită B, hepatită C sau infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).
- Dacă sunteți gravidă, considerați că puteți fi gravidă sau intenționați să deveniți gravidă (vezi pct. „Sarcina și alăptarea” și „Contracepția la bărbați și femei” de mai jos).
- Dacă ați fost vaccinat în cele 6 săptămâni anterioare sau intenționați să vă vaccinați în următoarele câteva luni.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Kymriah.

Test și verificări

Înainte de a vi se administra Kymriah, medicul dumneavoastră:

- Vă va verifica plămâni, inima și tensiunea arterială.
- Va căuta orice semne de infecție; orice infecție va fi tratată înainte de a vi se administra Kymriah.
- Va verifica dacă limfomul sau leucemia dumneavoastră se agravează.
- Va caută semne ale bolii grefă-contra-gazdă care poate apărea după un transplant.
- Vă va verifica nivelul de acid uric din sânge și numărul de celule canceroase din sângele dumneavoastră. Acest lucru va arăta dacă este posibil să prezentați o boală numită sindrom de liză tumorală. Este posibil să vi se dea medicamente pentru a se preveni apariția acestei boli.
- Va verifica dacă prezentați hepatită B, hepatită C sau infecție cu HIV.

După ce vi s-a administrat Kymriah

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- Febră, care poate fi un simptom al unei infecții. Medicul dumneavoastră va verifica în mod regulat numărul de celule sanguine deoarece numărul de celule sanguine și de alte componente ale sângelui poate scădea.
- Luați-vă temperatura de două ori pe zi, timp de 3-4 săptămâni după administrarea Kymriah. Dacă aceasta este crescută, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Oboseală extremă, slăbiciune și scurtarea respirației, care pot fi simptome ale unui număr mic de globule roșii.
- Sângerare sau învinețire mai ușoare decât de obicei, care pot fi simptome ale unui număr mic de celule sanguine cunoscute sub denumirea de trombocite.

Poate exista un efect asupra rezultatelor anumitor tipuri de test HIV– întrebați-l pe medicul dumneavoastră în acest sens.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat hemoleucograma după ce vi se administrează Kymriah pentru că puteți prezenta o scădere a numărului de celule și alte componente din sânge.

Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Copii și adolescenți

- Nu au fost efectuate studii formale la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani în LAL cu celulă B.
- Kymriah nu trebuie administrat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani pentru tratarea DLBCL și LF pentru că Kymriah nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Kymriah împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală deoarece alte medicamente pot afecta modul în care funcționează Kymriah.

În mod special, nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri numite vaccinuri vii:

- cu 6 săptămâni înainte, vi se va administra o schemă scurtă de chimioterapie (numită chimioterapie de limfodepleție) pentru a vi se pregăti organismul pentru celulele Kymriah.
- în timpul tratamentului cu Kymriah.
- după tratament, în timp ce sistemul imunitar se reface.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți nevoie de orice vaccinări.

Înainte de a vi se administra Kymriah, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați orice medicamente care slăbesc sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Kymriah.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament pentru că efectele Kymriah la femeile gravide sau care alăptează nu sunt cunoscute și medicamentul poate fi nociv pentru făt sau nou-născut/sugar.

- Dacă deveniți gravidă sau credeți că sunteți gravidă după tratamentul cu Kymriah, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Veți efectua un test de sarcină înainte de a începe tratamentul. Kymriah trebuie administrat numai dacă rezultatul testului arată că nu sunteți gravidă.

Contracepția pentru femei și bărbați

Discutați despre sarcină cu medicul dumneavoastră dacă ați administrat Kymriah.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți, nu utilizați utilaje grele sau nu participați la activități care necesită stare de alertă, timp de 8 săptămâni de la administrarea Kymriah. Kymriah poate determina probleme, cum sunt stare modificată sau scăzută de conștiență, confuzie și convulsii (crize) într-o perioadă de 8 săptămâni de la perfuzare.

Kymriah conține sodiu, dimetilsulfoxid (DMSO) și dextran 40.

Acest medicament conține 24,3 până la 121,5 mg sodiu pe unitate dozată echivalent cu 1 până la 6% din doza maximă zilnică recomandată de 2 g sodiu pentru un adult. Trebuie să fiți monitorizat cu atenție pe perioada perfuziei.

3. Cum se administrează Kymriah

Kymriah vă va fi administrat întotdeauna de un medic într-un centru calificat de tratament.

Kymriah conține celule sanguine umane. Prin urmare, medicul dumneavoastră care manipulează Kymriah trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase.

Recoltarea de sânge pentru a obține Kymriah

Kymriah este medicament din propriile dumneavoastră leucocite.

- Medicul dumneavoastră vă va recolta o cantitate mică de sânge, utilizând un cateter introdus într-o venă (o procedură numită leucaferază). Unele leucocite sunt extrase din sângele dumneavoastră și sângele rămas vă este reintrodus în venă. Aceasta poate dura 3 până la 6 ore. Este posibil să fie necesar ca procedura să fie repetată.
- Leucocitele dumneavoastră sunt congelate și trimise la laborator pentru a se obține Kymriah, proces care, de regulă, durează aprox. 3 până la 4 săptămâni, însă această perioadă de timp poate varia.
- Kymriah este un tratament fabricat special pentru dumneavoastră. Există situații în care Kymriah nu poate fi fabricat cu succes și nu vă poate fi administrat. În unele cazuri, se poate face o a doua încercare de fabricare a Kymriah.

Înainte de a vi se administra Kymriah, medicul dumneavoastră vă poate administra un tip de tratament, numită chimioterapie de limfodepleție, timp de câteva zile pentru a vă pregăti organismul.

Terapia cancerului în timp ce este fabricat Kymriah

În perioada în care are loc fabricarea Kymriah, limfomul sau leucemia dumneavoastră se pot agrava și medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze un tratament suplimentar (numit „terapie de trecere”) pentru a vă stabiliza cancerul, oprind dezvoltarea noilor celule canceroase. Acest tratament poate determina apariția reacțiilor adverse, care pot fi severe sau vă pot amenința viața. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la posibilitatea apariției reacțiilor adverse la acest tratament.

Medicamente administrate imediat înainte de tratamentul cu Kymriah

Cu 30 până la 60 minute înainte de a vi se administra Kymriah, este posibil să vi se administreze alte medicamente care să contribuie la prevenirea reacțiilor la perfuzare și a febrei. Aceste alte medicamente pot include:

- Paracetamol
- Un antihistaminic, cum este difenhidramină.

Cum vi se administrează Kymriah

- Medicul dumneavoastră va verifica dacă elementele individuale de identificare de pe pungă de perfuzare Kymriah corespund informațiilor dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră vă va administra Kymriah prin perfuzare, ceea ce înseamnă că vă va fi administrat sub formă de perfuzie printr-un tub în venă, de regulă, pe o perioadă de mai puțin de 1 oră. Pe durata perfuzării, medicul dumneavoastră va verifica dacă prezentați dificultate în respirație sau amețeli (simptome posibile ale unei reacții alergice).
- Kymriah este un tratament care se administrează o singură dată.

După ce vi se administrează Kymriah

- Planificați să rămâneți la o distanță de 2 ore de spitalul unde ați fost tratat timp de minimum 4 săptămâni după ce vi s-a administrat Kymriah. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să reveniți la spital zilnic, timp de minimum 21 zile, și să vă gândiți dacă aveți nevoie să fiți internat în spital în primele 10 zile după perfuzare. Aceasta se face pentru ca medicul dumneavoastră să poată verifica dacă tratamentul dumneavoastră funcționează și pentru a vă ajuta dacă prezentați orice reacții adverse.

Dacă omiteți orice programare, contactați imediat medicul sau spitalul pentru reprogramare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea apar, de obicei, în primele 8 săptămâni de la perfuzare, dar pot apărea și mai târziu:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- febră mare și frisoane. Acestea pot fi simptome ale unei boli grave, numită sindrom de eliberare de citokine, care vă poate amenința viața sau poate fi letal. Alte simptome ale sindromului de eliberare de citokine sunt dificultate la respirare, greață, vărsături, diaree, pierderea apetitului alimentar, fatigabilitate, durere musculară, durere articulară, umflare, tensiune arterială mică, bătăi rapide ale inimii, durere de cap, afectare a inimii, plămânilor, rinichilor și ficatului. Aceste simptome apar aproape întotdeauna în primele 14 zile de la perfuzare.
- probleme neurologice, cum sunt judecată alterată sau scăderea stării de conștiință, pierderea contactului cu realitatea, confuzie, agitație, convulsii, dificultate la respirație, dificultate de vorbire și înțelegere, dificultate la mers. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (ICANS).
- senzație de căldură, febră, frisoane sau tremurături, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii pot fi semne ale unei infecții. Unele infecții vă pot amenința viața sau pot fi letale.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Deteriorare rapidă a celulelor tumorale care determină eliberarea conținutului acestora în circulația sanguină. Aceasta poate interfera cu funcționarea diverselor organe, mai ales cu rinichii, inima și sistemul nervos (sindrom de liză tumorală).

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse posibile sunt enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe sau grave, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Foarte frecvente: *pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*

- Paloare, slăbiciune, senzație de lipsă de aer, cauzate de numărul mic de globule roșii sau nivelul scăzut al hemoglobinei din sânge
- Sângerare sau învinețire excesivă sau prelungită, cauzată de numărul mic de trombocite
- Febră, însoțit de un număr periculos de mic de celule albe din sânge
- Risc crescut de apariție a infecțiilor, cauzat de numărul anormal de mic de celule albe din sânge
- Infecții frecvente și persistentă, cauzate de numărul scăzut de anticorpi din sângele dumneavoastră
- Slăbiciune, ritm anormal al inimii, cauzate de concentrații scăzute, anormale, de săruri în sânge, inclusiv fosfor, potasiu, magneziu
- Concentrații crescute ale enzimelor hepatice sau creatininei în sânge care arată că ficatul sau rinichii dumneavoastră nu funcționează normal
- Bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- Scurtarea respirației, respirație greoaie, respirație rapidă, lichid în interiorul plămânilor
- Tuse
- Durere abdominală, constipație
- Durere la nivelul oaselor și dureri de spate
- Erupții trecătoare pe piele
- Glezne, membre și față umflate

Frecvente: *pot afecta până la 1 din 10 persoane*

- Febră, stare de rău, ficat mărit, îngălbenirea pielii și ochilor, număr mic de celule în sânge, cauzate de activarea imunitară severă
- Amețeli sau leșin, înroșire, erupții trecătoare pe piele, mâncărime, febră, scurtarea respirației sau vărsături, durere abdominală, diaree cauzată de reacțiile asociate perfuzării
- Erupții trecătoare pe piele, greață, vărsături, diaree inclusiv scaune cu sânge (simptome posibile ale bolii grefă contra gazdă, care apare atunci când celulele transplantate atacă celulele dumneavoastră)
- Durere la nivelul articulațiilor, cauzată de nivelul mare de acid uric
- Rezultate anormale ale analizelor sângelui (valori crescute ale fosforului, potasiului, calciului, magneziului, sodiului și ale unei enzime numite fosfatază alcalină pentru a detecta boli ale ficatului, fibrin d-dimer, feritinei plasmatică; valori scăzute ale unei proteine din sânge numite albumină, valori scăzute ale sodiului)
- Convulsii, crize convulsive (convulsii)
- Spasme/crampe musculare cauzate de nivelul anormal de mic al sărurilor din sânge, inclusiv calciu
- Tremurături involuntare sau mișcări necontrolabile
- Tremurat involuntar al corpului, scris dificil, dificultate de exprimare verbală a gândurilor, atenție afectată, somnolență
- Senzație de furnicături sau amorțeală, dificultate la mișcare din cauza afectării nervoase
- Acuitate vizuală scăzută
- Sete
- Pierdere în greutate
- Durere neuropată
- Anxietate, iritabilitate
- Stare severă de confuzie
- Insomnie
- Senzație de lipsă de aer, dificultate la respirație atunci când stați culcat, umflarea labelor picioarelor sau picioarelor (simptome posibile ale insuficienței cardiace, oprirea bătăilor inimii)
- Umflare și durere cauzate de cheaguri de sânge
- Umflare cauzată de lichidele care se scurg din vasele de sânge în țesuturile învecinate.

- Tensiune arterială crescută
- Balonare și disconfort (distensie abdominală), cauzate de o acumulare de lichid în abdomen
- Senzație de gură uscată, durere la nivelul gurii, sângerare la nivelul gurii, inflamație a gingiilor
- Îngălbenirea pielii și albului ochilor din cauza valorilor anormal de mari ale bilirubinei din sânge
- Mâncărime
- Transpirație excesivă, transpirație nocturnă
- Boală similară gripei
- Insuficiență la nivelul mai multor organe

Mai puțin frecvente: *pot afecta până la 1 din 100 persoane*

- Slăbiciune sau paralizia membrelor sau feței, dificultate de vorbire (simptome posibile ale unui accident vascular cerebral ca rezultat al irigării sanguine reduse)
- Piele caldă sau care se înroșește rapid
- Tuse care produce flegmă sau, uneori, sânge, febră, scurtarea respirației sau dificultate în respirație
- Dificultate de control al mișcărilor

Cu frecvență necunoscută: *frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*

- Dificultate la respirație sau amețeli (simptome posibile ale unei reacții alergice)
- Slăbiciune sau amorțeală la nivelul brațelor sau picioarelor, agravarea sau pierderea vederii, gânduri fixe și iraționale pe care alte persoane nu le au, durere de cap, memorie sau gândire afectate, comportament neobișnuit.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kymriah

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe punga de perfuzare după EXP.

A se păstra și a se transporta la o temperatură sub -120°C. Nu decongelați medicamentul până când nu este gata de utilizare.

Nu utilizați acest medicament dacă punga de perfuzare este deteriorată sau prezintă scurgeri.

Acest medicament conține celule sanguine umane, modificate genetic. Trebuie respectate recomandările locale privind manipularea deșeurilor biologice pentru medicamentul neutilizat sau deșeurile medicale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kymriah

- Substanța activă a Kymriah este numită tisagenlecleucel. Fiecare pungă de perfuzare Kymriah conține dispersie celulară tisagenlecleucel, cu o concentrație de celule autologe T modificate genetic dependente de seria de fabricație, pentru a exprima un receptor chimeric de antigen chimeric anti-CD19 (celule T viabile CAR-pozitive). 1 sau mai multe pungi conțin un total de $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule T CAR+ viabile.
- Celelalte componente sunt glucoză, clorură de sodiu, albumină umană soluție, dextran 40 pentru injectare, dimetilsulfoxid (DMSO), gluconat de sodiu, acetat de sodiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu, N-acetiltriptofanat de sodiu, caprilat de sodiu, aluminiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2, „Kymriah conține sodiu, dimetilsulfoxid (DMSO) și dextran 40”.

Cum arată Kymriah și conținutul ambalajului

Kymriah este o dispersie de celule pentru perfuzare. Acesta este disponibil într-o pungă de perfuzare care conține o dispersie celulară tulbure până la limpede, incoloră până la ușor galbenă. Fiecare pungă conține 10 ml la 50 ml de dispersie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea pungii pe perfuzare

Decongelarea Kymriah și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Durata perfuzării trebuie confirmată în avans și momentul începerii perfuzării trebuie ajustat în funcție de decongelare astfel încât Kymriah să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată Kymriah decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Punga de perfuzare trebuie pusă într-o a doua pungă sterilă pentru a se evita contaminarea porturilor și scurgerile. Kymriah trebuie decongelată la 37°C, fie în baie de apă, fie prin metoda de decongelare uscată, până când conținutul pungii de perfuzare nu mai este congelat. Punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare și păstrată la temperatura camerei (20°C-25°C) până la perfuzare. Dacă s-a primit mai mult de o pungă de perfuzare pentru doză în care trebuie administrat tratamentul (a se vedea certificatul lotului pentru numărul de pungi care reprezintă o doză), punga următoare trebuie decongelată numai după ce a fost administrat conținutul pungii anterioare.

Kymriah nu trebuie manipulat. De exemplu, Kymriah nu trebuie diluat (extras din pungă și resuspendat într-un alt mediu) înainte de perfuzare.

Înainte de decongelare, punga(ile) de perfuzare trebuie examinată(e) pentru a se depista orice rupturi sau fisuri. În cazul în care punga de perfuzare a fost deteriorată sau pare să prezinte scurgeri, conținutul acesteia nu trebuie perfuzat și trebuie eliminat conform procedurilor locale privind manipularea deșeurilor biologice.

Administrare

Perfuzia intravenoasă Kymriah trebuie administrată de un cadru medical experimentat în tratarea pacienților imunodeprimați și instruit pentru tratarea anafilaxiei. Înainte de administrarea perfuziei și în perioada de recuperare, trebuie să fie disponibilă o doză de tocilizumab per pacient și echipament de urgență. Spitalele trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, se va asigura că sunt disponibile la locație măsuri adecvate alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.

Identitatea pacientului trebuie să corespundă informațiilor de identificare a pacientului de pe punga de perfuzare. Kymriah este exclusiv destinată utilizării autologe. Kymriah trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă printr-o tubulatură fără latex, fără filtru de depleție leucocitară, la o rată de aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungilor de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare, înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de Kymriah, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare, prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Măsuri de precauție de luat înainte de manipularea sau administrarea Kymriah

Kymriah conține celule sanguine umane, modificate genetic. Pentru eliminare trebuie respectate recomandările locale privind manipularea deșeurilor biologice.

Toate materialele care au intrat în contact cu Kymriah (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri cu potențial infecțios, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor biologice.

Kymriah trebuie transportat în interiorul unității în recipiente închise, incasabile și etanșe.

Kymriah este preparat din sângele autolog al pacientului, recoltat prin leucaferază. Materialul pacientului rezultat din leucaferază și Kymriah pot prezenta riscul de transmitere a unor virusuri la cadrele medicale care manipulează medicamentul. Prin urmare, cadrele medicale trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) atunci când manipulează materialul de leucaferază sau Kymriah pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase atunci când manipulează medicamentul.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND CEREREA PENTRU PROTECȚIA PENTRU PUNEREA PE PIAȚĂ
PE O PERIOADĂ DE UN AN PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **protecția pentru punerea pe piață pe o perioadă de un an**

CHMP a evaluat datele depuse spre examinare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, luând în considerare dispozițiile articolului 14 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și consideră că noua indicație terapeutică aduce un beneficiu clinic semnificativ comparativ cu cele existente, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.