

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kymriah $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 celic disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Kymriah je imunocelično zdravilo, ki vsebuje tisagenlecleucel, to so avtologne celice T, ki so *ex vivo* gensko spremenjene s pomočjo lentivirusnega vektorja, tako da kodirajo himerni antigenski receptor (CAR-chimeric antigen receptor), ki deluje proti antigenu CD19.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena etilen vinil acetatna infuzijska vreča (EVA) z zdravilom Kymriah vsebuje celično disperzijo tisagenlecleucela z od serije odvisno koncentracijo avtolognih celic T, ki so gensko spremenjene tako, da izražajo himerni antigenski receptor proti antigenu CD19 (CAR-pozitivne viabilne celice T) (glejte poglavje 4.2).

Koncentracija CAR-pozitivnih viabilnih celic T je odvisna od indikacije in bolnikove telesne mase (pri bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo (ALL)). Celična sestava in končno število celic v zdravilu se razlikuje med posameznimi serijami zdravila, ki so pripravljene za vsakega bolnika posebej. Poleg celic T so lahko prisotne tudi celice naravne ubijalke (celice NK). Kvantitativne informacije o številu CAR-pozitivnih viabilnih celic T v mililitru in o celotnem številu celic v zdravilu so navedene v dokumentaciji, ki je priložena zdravilu Kymriah in je specifična za posamezno serijo.

1 ali več infuzijskih vreč vsebuje skupno $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih celic T.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 2,43 mg natrija na mililiter in 24,3 do 121,5 mg natrija na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Brezbarvna do rahlo rumenkasta disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kymriah je indicirano za zdravljenje:

- pediatričnih in mladih odraslih bolnikov, ki so stari do vključno 25 let in imajo B-celično akutno limfoblastno levkemijo (ALL), ki je neodzivna, v relapsu po presaditvi ali v drugem ali kasnejšem relapsu.
- odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja.
- odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma (FL) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kymriah je treba aplicirati v usposobljenem centru za zdravljenje. Zdravljenje je treba uvesti po navodilu in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih bolezni in je usposobljen za apliciranje zdravila in vodenje bolnikov, ki prejemajo zdravilo Kymriah. Pred začetkom infundiranja mora biti za vsakega bolnika na razpolago tocilizumab za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov (cytokine release syndrome, CRS) in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Center za zdravljenje mora imeti urejeno možnost dostopa do dodatnih odmerkov tocilizumaba v roku 8 ur. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), morajo biti pred začetkom infundiranja namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov.

Zdravilo Kymriah je namenjeno samo za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4). Izdelava in sproščanje zdravila Kymriah običajno traja 3 do 4 tedne.

Odmerjanje

Odmerjanje pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo

- za bolnike s telesno maso 50 kg ali manj: 0,2 do 5 x 10⁶ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/kg telesne mase
- za bolnike s telesno maso več kot 50 kg: 0,1 do 2,5 x 10⁸ CAR-pozitivnih viabilnih celic T (ne glede na telesno maso)

Odmerjanje pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B ali folikularnim limfomom

- 0,6 do 6 x 10⁸ CAR-pozitivnih viabilnih celic T (ne glede na telesno maso)

Predhodna priprava na zdravljenje (limfodeplecija s kemoterapijo)

Pred uvedbo režima za limfodeplecijo je treba potrditi, da je zdravilo Kymriah na razpolago. Pri indikacijah B-celične akutne limfoblastne levkemije in difuznega velikoceličnega limfoma B je zdravilo Kymriah priporočeno infundirati 2 do 14 dni po zaključku izvajanja limfodeplecije s kemoterapijo. Pri folikularnem limfomu je zdravilo Kymriah priporočeno infundirati 2 do 6 dni po zaključku izvajanja limfodeplecije s kemoterapijo.

Limfodeplecije s kemoterapijo ni potrebno izvesti v primeru pomembne citopenije, na primer če ima bolnik v zadnjem tednu pred infundiranjem zdravila Kymriah število levkocitov ≤ 1.000 celic/ μ l.

Če med zaključkom izvajanja limfodeplecije s kemoterapijo in infundiranjem mine več kot 4 tedne, število levkocitov pri bolniku pa presega 1.000 celic/ μ l, je pri bolniku pred prejemom zdravila Kymriah treba ponovno izvesti limfodeplecijo s kemoterapijo.

B-celična akutna limfoblastna levkemija

Priporočen je naslednji režim kemoterapije za limfodeplecijo:

- fludarabin (intravensko 30 mg/m² na dan 4 dni) in ciklofosfamid (intravensko 500 mg/m² na dan 2 dni, z začetkom skupaj s prvim odmerkom fludarabina).

Če je ciklofosfamid pri bolniku predhodno že povzročil hemoragični cistitis 4. stopnje ali je pri bolniku ugotovljena neodzivnost na režim kemoterapije, ki vsebuje ciklofosfamid, in ga je bolnik prejel malo pred izvajanjem limfodeplecije s kemoterapijo, je treba uporabiti naslednji režim:

- citarabin (intravensko 500 mg/m² na dan 2 dni) in etopozid (intravensko 150 mg/m² na dan 3 dni, z začetkom skupaj s prvim odmerkom citarabina).

Difuzni velikocelični limfom B in folikularni limfom

Priporočen je naslednji režim kemoterapije za limfodeplecijo:

- fludarabin (intravensko 25 mg/m² na dan 3 dni) in ciklofosfamid (intravensko 250 mg/m² na dan 3 dni, z začetkom skupaj s prvim odmerkom fludarabina).

Če je ciklofosfamid pri bolniku predhodno že povzročil hemoragični cistitis 4. stopnje ali je pri bolniku ugotovljena neodzivnost na režim kemoterapije, ki vsebuje ciklofosfamid, in ga je bolnik prejel malo pred izvajanjem limfodeplecije s kemoterapijo, je treba uporabiti naslednji režim:

- bendamustin (intravensko 90 mg/m² na dan 2 dni).

Premedikacija

Za zmanjševanje možnosti za akutno infuzijsko reakcijo je priporočeno bolnike premedicirati s paracetamolom in difenhidraminom ali drugim H1 antihistaminikom v času približno 30 do 60 minut pred infundiranjem zdravila Kymriah. Kortikosteroidov se ne sme uporabljati v nobenem primeru, razen v nujnem primeru, ko je ogroženo življenje bolnika (glejte poglavje 4.4).

Klinični pregled pred infundiranjem

Pri nekaterih rizičnih skupinah bolnikov je treba zdravljenje z zdravilom Kymriah odložiti (glejte poglavje 4.4).

Spremljanje bolnika po prejemu infuzije

- Prvih 10 dni po infuziji je bolnike priporočljivo vsakodnevno spremljati glede znakov in simptomov morebitnega sindroma sproščanja citokinov, nevroloških dogodkov in drugih toksičnih učinkov. Zdravniki naj razmislijo o možnosti, da bolnika sprejmejo v bolnišnico za prvih 10 dni po infuziji oziroma pri prvih znakih ali simptomih sindroma sproščanja citokinov in/ali nevroloških dogodkov.
- Po prvih 10 dneh po infuziji je bolnika treba spremljati, če zdravnik meni, da je to potrebno.
- Bolnikom je treba naročiti, naj najmanj 4 tedne po prejemu infuzije ostanejo v bližini usposobljenega terapevtskega centra (tako da se lahko v 2 urah vrnejo na to mesto).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

B-celična akutna limfoblastna levkemija: Pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 3 leta, niso izvajali formalnih študij.

Difuzni velikocelični limfom B in folikularni limfom: Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starostniki

B-celična akutna limfoblastna levkemija: Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri tej skupini bolnikov nista dokazani.

Difuzni velikocelični limfom B in folikularni limfom: Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Bolniki, ki so seropozitivni na virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) ali virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV)

Zaenkrat ni izkušenj z izdelovanjem zdravila Kymriah za bolnike s pozitivnim izvidom testa na okužbo z virusom HIV, na aktivno okužbo z virusom HBV ali na aktivno okužbo z virusom HCV. Levkaferezni material teh bolnikov ne bo sprejet za izdelavo zdravila Kymriah. Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolniku opraviti presejalno testiranje na okužbe z virusom hepatitisa B, hepatitisa C in virusom HIV v skladu s kliničnimi smernicami.

Način uporabe

Zdravilo Kymriah je namenjeno samo intravenski uporabi.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice. Kot velja za rokovanje s katerokoli snovjo humanega izvora, morajo zdravstveni delavci pri rokovanju z zdravilom Kymriah upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporabo rokavic in zaščitnih očal) za preprečevanje možnosti prenosa infekcijskih bolezni.

Priprava bolnika na infundiranje

Pred infundiranjem zdravila Kymriah je treba preveriti, da se bolnikova identiteta ujema z bistvenimi edinstvenimi identifikacijskimi podatki bolnika na eni ali več infuzijskih vrečah z zdravilom.

Odmrzovanje zdravila Kymriah je treba časovno uskladiti z infundiranjem. Za podrobne podatke o pregledovanju in odmrzovanju infuzijske vreče glejte poglavje 6.6. Čas začetka infundiranja je treba določiti vnaprej in ga prilagoditi odmrzovanju, tako da je zdravilo Kymriah pripravljeno za infundiranje istočasno kot prejemnik. Ko je zdravilo Kymriah odmrznjeno in doseže sobno temperaturo (20 °C-25 °C), ga je treba infundirati v roku 30 minut, kar omogoča ohranjanje kar največje viabilnosti zdravila ob upoštevanju morebitnih prekinitvev infundiranja.

Apliciranje zdravila

Zdravilo Kymriah je treba aplicirati z intravensko infuzijo s pomočjo intravenskega sistema za infundiranje, ki ne vsebuje lateksa, brez filtra za odstranjevanje levkocitov, s hitrostjo infundiranja približno 10 do 20 ml na minuto s težnostnim pretokom. Infundirati je treba celotno vsebino ene ali več infuzijskih vreč. Za vzpostavljanje pretoka v infuzijskem sistemu pred začetkom infundiranja in za izpiranje po zaključenem infundiranju je treba uporabiti raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Ko bolniku steče celotna količina zdravila Kymriah, je treba infuzijsko vrečo s povratnim pretokom izprati z 10 do 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, kar bolniku zagotavlja, da z infuzijo prejme kar največje možno število celic.

Če je količina zdravila Kymriah, ki ga je treba aplicirati, enaka ali manjša od 20 ml, je kot alternativno metodo apliciranja mogoče uporabiti intravenski bolus.

Za posebne varnostne ukrepe za odstranjevanje zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Upoštevati je treba kontraindikacije za limfodeplecijo s kemoterapijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za zagotovitev sledljivosti je potrebno shraniti ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika za obdobje 30 let.

Razlogi za odlog zdravljenja

Zaradi tveganj, ki so povezana z zdravljenjem z zdravilom Kymriah, bolnik ne sme prejeti infuzije, dokler je pri njem prisotno katero od naslednjih stanj:

- neobvladani resni neželeni učinki predhodnih kemoterapij (zlasti učinki na pljuča in srce ali hipotenzija),
- aktivna neobvladana okužba,
- aktivna reakcija presadka proti gostitelju (GVHD - graft-versus-host disease),
- pomembno klinično poslabšanje levkemičnega bremena ali hitro napredovanje limfoma po izvajanju limfodeplecije s kemoterapijo.

Darovanje krvi, organov, tkiv ali celic

Bolniki, ki prejmejo zdravilo Kymriah, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic.

Aktivna levkemija ali limfom centralnega živčevja

Z uporabo zdravila Kymriah pri bolnikih z aktivno levkemijo centralnega živčevja ali aktivnim limfomom centralnega živčevja je na voljo le malo izkušenj, zato razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravila Kymriah pri teh dveh skupinah bolnikov ni ugotovljeno.

Sindrom sproščanja citokinov

Po prejemu infuzije zdravila Kymriah so pogosto opazili sindrom sproščanja citokinov, vključno s smrtnimi primeri in življenjsko nevarnimi dogodki (glejte poglavje 4.8). V skoraj vseh primerih se je sindrom sproščanja citokinov pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo razvil v času 1 do 10 dni (z začetkom mediano v 3 dneh) po infuziji zdravila Kymriah, pri odraslih z difuznim velikoceličnim limfomom B v času 1 do 9 dni (z začetkom mediano v 3 dneh) po infuziji zdravila Kymriah in pri odraslih s folikularnim limfomom v času 1 do 14 dni (z začetkom mediano v 4 dneh) po infuziji zdravila Kymriah. Mediani čas za izzvenitev sindroma sproščanja citokinov je bil pri bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo 8 dni, pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B 7 dni in pri bolnikih s folikularnim limfomom 4 dni.

Simptomi sindroma sproščanja citokinov lahko vključujejo visoko telesno temperaturo, okorelost, mialgijo, artralgijsko, navzeo, bruhanje, diarejo, prekomerno znojenje, izpuščaj, anoreksijo, utrujenost, glavobol, hipotenzijo, dispnejo, tahipnejo, hipoksijo in tahikardijo. Opazili so tudi disfunkcijo posameznih organov, kar vključuje prehodno kardialno insuficienco, ledvično insuficienco in okvaro jeter s spremljajočim zvišanjem vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), zvišanjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali zvišanjem vrednosti celokupnega bilirubina. V nekaterih primerih lahko v okviru sindroma sproščanja citokinov pride tudi do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC - disseminated intravascular coagulation) z nizkimi vrednostmi fibrinogena, sindroma povečane prepustnosti kapilar (CLS - capillary leak syndrome), sindroma aktivacije makrofagov (MAS - macrophage activation syndrome) in hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH - haemophagocytic lymphohistiocytosis). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov navedenih zapletov, vključno z zvišano telesno temperaturo.

Dejavniki tveganja za hudo obliko sindroma sproščanja citokinov pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo so: veliko tumorsko breme pred prejemom infuzije, nenadzorovano ali povečano tumorsko breme po izvajanju limfodeplecije s kemoterapijo, aktivna okužba in zgodnje pojavljanje zvišane telesne temperature ali sindroma sproščanja citokinov po prejemu infuzije zdravila Kymriah. Dejavniki tveganja za razvoj hude oblike sindroma sproščanja citokinov, ki so ga ugotovili pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B, je veliko tumorsko breme pred prejemom infuzije zdravila Kymriah.

Pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je treba pred odmerjanjem zdravila Kymriah poskrbeti za zmanjšanje in nadzor bolnikovega tumorskega bremena.

Pri vseh indikacijah je treba zagotoviti ustrezno profilakso in zdravljenje okužb ter obstoječe okužbe popolnoma odpraviti. Okužbe se lahko pojavljajo tudi med potekom sindroma sproščanja citokinov in povečujejo tveganje za smrtni izid.

Zdravljenje sindroma sproščanja citokinov v povezavi z zdravilom Kymriah

V primeru sindroma sproščanja citokinov je treba ukrepati samo na osnovi bolnikove klinične slike in v skladu z algoritmom zdravljenja sindroma sproščanja citokinov, ki je prikazan v preglednici 1. Pri zmerni ali hudi obliki sindroma sproščanja citokinov zaradi zdravila Kymriah so bolnikom dajali zdravilo, ki deluje proti IL-6, kot je tocilizumab. En odmerek tocilizumaba na bolnika mora biti na razpolago in pripravljen za uporabo pred infundiranjem zdravila Kymriah. Center za zdravljenje mora imeti urejeno možnost dostopa do dodatnih odmerkov tocilizumaba v roku 8 ur. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), morajo biti pred začetkom infundiranja v centru za zdravljenje namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov.

V primerih nujnega stanja, ki ogroža bolnikovo življenje, se sme bolniku aplicirati kortikosteroide. Po odmerjanju tocilizumaba in kortikosteroidov se ekspanzija tisagenlecleucela nadaljuje in ta ostaja prisoten v telesu. Bolnike z medicinsko pomembno disfunkcijo srca je treba zdraviti v skladu s standardi obravnave bolnikov v kritičnem stanju in razmisliti o dodatnih ukrepih, kot je pregled z ehokardiografijo. Pri zdravljenju sindroma sproščanja citokinov zaradi zdravila Kymriah uporaba zaviralcev dejavnika tumorske nekroze (TNF - tumour necrosis factor) ni priporočena.

Preglednica 1 Algoritem zdravljenja sindroma sproščanja citokinov

Izraženost sindroma sproščanja citokinov	Simptomatsko zdravljenje	Tocilizumab	Kortikosteroidi
Blagi simptomi, pri katerih je potrebno samo simptomatsko zdravljenje, npr. <ul style="list-style-type: none"> - blago zvišana telesna temperatura - utrujenost - anoreksija 	Izključite druge vzroke (npr. okužbo) in zdravite posamezne simptome npr. z antipiretiki, antiemetiki, analgetiki in podobno. V primeru nevtropenije dajte bolniku antibiotike v skladu z lokalnimi smernicami.	Ni smiselno.	Ni smiselno.
Simptomi, pri katerih so potrebni zmerni ukrepi: <ul style="list-style-type: none"> - visoka telesna temperatura - hipoksija - blaga hipotenzija 	Bolniku dajte po potrebi antipiretike, kisik, intravenske tekočine in/ali nizke odmerke vazokonstriktorjev. Toksično delovanje na druge organe zdravite v skladu z lokalnimi smernicami.	Če po simptomatskem zdravljenju ne pride do izboljšanja, dajte bolniku tocilizumab z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro: <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (največ 800 mg), če je telesna masa ≥ 30 kg - 12 mg/kg, če je telesna masa < 30 kg Če ne pride do izboljšanja, ponavljajte odmerjanje vsakih 8 ur (skupno sme bolnik prejeti največ 4 odmerke).*	Če v 12 do 18 urah po odmerjanju tocilizumaba ne pride do izboljšanja, dajte bolniku dnevni odmerek 2 mg/kg intravenskega metilprednizolona (ali ekvivalent), dokler bolnik potrebuje vazokonstriktor in dovajanje kisika, nato pa metilprednizolon postopno ukinite.*
Simptomi, pri katerih so potrebni agresivni ukrepi: <ul style="list-style-type: none"> - hipoksija, zaradi katere je potrebno dovajanje kisika z visokim pretokom ali - hipotenzija, zaradi katere so potrebni visoki odmerki ali več različnih vazokonstriktorjev 	Bolniku dovajajte kisik z visokim pretokom. Poskrbite za intravensko nadomeščanje tekočin in visoke odmerke enega ali več vazokonstriktorjev. Toksično delovanje na druge organe zdravite v skladu z lokalnimi smernicami.		
Življenjsko nevarni simptomi: <ul style="list-style-type: none"> - hemodinamska nestabilnost kljub intravenskemu nadomeščanju tekočin in uporabi vazokonstriktorjev - slabšanje dihalne stiske - hitro slabšanje klinične slike 	Uvedite mehansko ventilacijo. Poskrbite za intravensko nadomeščanje tekočin in visoke odmerke enega ali več vazokonstriktorjev. Toksično delovanje na druge organe zdravite v skladu z lokalnimi smernicami.		
* Če po odmerjanju tocilizumaba in kortikosteroidov ne pride do izboljšanja, razmislite o uporabi proticitokinskega zdravljenja in zdravljenja, ki je usmerjeno proti celicam T, v skladu s predpisanimi postopki v ustanovi in objavljenimi smernicami.			

Uvesti je mogoče tudi druge načine zdravljenja sindroma sproščanja citokinov na osnovi ustreznih smernic v ustanovi ali akademskih smernic.

Nevrološki neželeni učinki

Pri zdravljenju z zdravilom Kymriah pogosto pride do nevroloških dogodkov, zlasti do encefalopatije, stanja zmedenosti ali delirija, ki so lahko močno izraženi oziroma življenjsko nevarni (glejte poglavje 4.8). Drugi pojavi so vključevali zmanjšano stopnjo zavesti, konvulzije, afazijo in motnje govora. Večina nevroloških dogodkov se je pojavila v prvih 8 tednih po infundiranju zdravila Kymriah in je bila prehodne narave. Mediani čas do nastopa prvih nevroloških dogodkov, ki so nastopili kadarkoli po prejemu infuzije zdravila Kymriah, je bil 8 dni pri B-celični akutni limfoblastni levkemiji, 6 dni pri difuznem velikoceličnem limfomu B in 9 dni pri folikularnem limfomu. Mediani čas do izzvenetja težav je bil 7 dni pri B-celični akutni limfoblastni levkemiji, 13 dni pri difuznem velikoceličnem limfomu B in 2 dni pri folikularnem limfomu. Nevrološki dogodki se lahko pojavijo sočasno s sindromom sproščanja citokinov, po umiritvi simptomov tega sindroma ali v odsotnosti sindroma sproščanja citokinov.

Bolnike je treba opazovati glede nevroloških dogodkov. V primeru nevroloških dogodkov je treba pri bolnikih izvesti diagnostične preiskave in bolnike zdraviti glede na patofiziološke vzroke in v skladu z lokalnimi standardi oskrbe.

Okužbe in febrilna nevtropenija

Pri bolnikih z aktivno oziroma neobvladano okužbo se ne sme začeti zdravljenja z zdravilom Kymriah, dokler okužba ni odpravljena. Pred infundiranjem zdravila Kymriah je treba izvesti profilakso proti okužbam v skladu s standardnimi smernicami na osnovi stopnje predhodne imunosupresije.

Po prejemu infuzije zdravila Kymriah je pri bolnikih pogosto prihajalo do resnih okužb, med katerimi so bile tudi življenjsko nevarne in smrtne, v nekaterih primerih s poznim pojavom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe in jih ustrezno zdraviti. Kadar je potrebno, mora bolnik prejeti profilaktične antibiotike, izvajati pa je treba tudi kontrolna testiranja pred zdravljenjem z zdravilom Kymriah in med njim. Znano je, da okužbe dodatno zapletejo potek in zdravljenje sočasnega sindroma sproščanja citokinov. Pri bolnikih z nevrološkimi neželenimi dogodki je treba pomisliti na možnost oportunističnih okužb centralnega živčevja in v takih primerih izvesti ustrezne diagnostične preiskave.

Po prejemu infuzije zdravila Kymriah so pri bolnikih pogosto opažali febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8), ki lahko poteka sočasno s sindromom sproščanja citokinov. V primeru febrilne nevtropenije je treba okužbo opredeliti in bolnika ustrezno zdraviti z antibiotiki širokega spektra, nadomeščanjem tekočin in drugimi ukrepi podporne oskrbe v skladu z medicinskimi indikacijami.

Pri bolnikih, ki po prejemu zdravila Kymriah dosežejo popolno remisijo, lahko posledična nizka raven imunoglobulinov poveča tveganje za okužbe. V tem času je potrebna pozornost na znake in simptome okužbe v skladu s starostjo bolnika in standardnimi specifičnimi smernicami.

Dolgotrajne citopenije

Citopenije lahko pri bolnikih vztrajajo več tednov po limfodepleciji s kemoterapijo in prejemu infuzije zdravila Kymriah in bolnike je treba zdraviti v skladu s standardnimi smernicami. Pri večini bolnikov, ki so imeli 28. dan po odmerjanju zdravila Kymriah citopenijo, se je ta umirila najmanj do 2. stopnje v roku treh mesecev po zdravljenju pri pediatričnih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo ali difuznim velikoceličnim limfomom B oziroma v roku šestih mesecev pri bolnikih s folikularnim limfomom. Dolgotrajna nevtropenija je povezana s povečanim tveganjem za okužbe. Uporaba dejavnikov, ki spodbujajo razvoj granulocitov, zlasti granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajočih faktorjev (GM-CSF), lahko poslabša simptome sindroma sproščanja citokinov in ni priporočena v prvih 3 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah oziroma dokler ne izzveni sindrom sproščanja citokinov.

Sekundarni malignomi

Pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo Kymriah, lahko pride do razvoja sekundarnih malignomov ali do ponovitve predhodnega raka. Bolnike je treba doživljenjsko spremljati glede pojavljanja sekundarnih malignomov. Če pride do razvoja sekundarnega malignoma, je treba kontaktirati farmacevtsko družbo in pridobiti navodila za odvzem bolnikovih vzorcev za preiskave.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih lahko po prejemu zdravila Kymriah pride do hipogamaglobulinemije oziroma agamaglobulinemije. Po zdravljenju z zdravilom Kymriah je treba pri bolniku spremljati raven imunoglobulinov. Pri bolnikih z nizkimi vrednostmi imunoglobulinov je treba proaktivno začeti z ukrepi, kot so preventiva pred okužbami, profilaksa z antibiotiki in nadomeščanje imunoglobulinov v skladu s starostjo bolnika in standardnimi smernicami.

Sindrom tumorske lize

Občasno so opažali pojavljanje sindroma tumorske lize, ki je lahko močno izražen. Za zmanjševanje tveganja za sindrom tumorske lize morajo bolniki, ki imajo zvišane vrednosti sečne kisline ali veliko tumorsko breme, pred prejemom infuzije zdravila Kymriah prejeti alopurinol ali drugo profilaktično zdravilo. Znake in simptome sindroma tumorske lize je treba spremljati in zaplete zdraviti v skladu s standardnimi smernicami.

Sočasna prisotnost drugih bolezni

Bolniki, ki so imeli v anamnezi aktivno bolezen centralnega živčevja ali nezadostno delovanje ledvic, jeter, pljuč ali srca, niso bili vključeni v študije. Ti bolniki so po vsej verjetnosti bolj dovzetni za posledice spodaj opisanih neželenih učinkov in potrebujejo posebno pozornost.

Predhodna presaditev matičnih celic

V obdobju 4 mesecev po homologni presaditvi matičnih celic ni priporočeno prejeti zdravila Kymriah, ker obstaja tveganje, da zdravilo Kymriah poslabša bolezen reakcije presadka proti gostitelju (GVHD - graft versus host disease). Levkafereze za izdelavo zdravila Kymriah se ne sme izvajati prej kot 12 tednov po homologni presaditvi matičnih celic.

Serološka testiranja

Zaenkrat ni izkušenj z izdelovanjem zdravila Kymriah za bolnike, ki so pozitivni na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), virusom hepatitisa C (HCV) ali virusom humane imunske pomanjkljivosti (virusom HIV).

Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolniku opraviti presejalno testiranje na okužbe z virusom hepatitisa B oziroma hepatitisa C in virusom HIV v skladu s kliničnimi smernicami. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, usmerjena proti limfocitom B, lahko pride do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), ki lahko povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Predhodna uporaba zdravil proti antigenu CD19

Pri bolnikih, ki so bili že prej izpostavljeni zdravljenju, usmerjenemu proti antigenu CD19, je izkušenj z uporabo zdravila Kymriah malo. Če pri bolniku pride do relapsa s CD19-negativno levkemijo po predhodnem zdravljenju proti antigenu CD19, uporaba zdravila Kymriah ni priporočena.

Interferenca s serološkimi testi

Ker imata virus HIV in lentivirusni vektor, ki ga uporabljamo za izdelavo zdravila Kymriah, omejene in kratke odseke DNA z identično informacijo, lahko pride do lažno pozitivnih rezultatov pri nekaterih komercialnih testih na prisotnost virusa HIV z metodo zaznavanja pomnoženih nukleinskih kislin virusa (NAT - Nucleic Acid Techniques).

Vsebnost natrija in kalija

To zdravilo vsebuje 24,3 do 121,5 mg natrija na odmerek, kar je enako 1 do 6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Vsebnost dekstrana 40 in dimetilsulfoksida (DMSO)

Zdravilo vsebuje 11 mg dekstrana 40 in 82,5 mg dimetilsulfoksida (DMSO) na mililiter. Za vsako od obeh navedenih pomožnih snovi je ugotovljeno, da pri parenteralnem odmerjanju lahko povzročita anafilaktično reakcijo. Vse bolnike je treba v času infundiranja skrbno opazovati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S tisagenlecleucelom niso izvedli farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Sočasnega odmerjanja zdravil, za katera je znano, da zavirajo delovanje celic T, niso formalno proučevali. Odmerjanje nizkih odmerkov kortikosteroidov po algoritmu zdravljenja sindroma sproščanja citokinov ne vpliva na ekspanzijo in obstojnost CAR-pozitivnih celic T. Sočasnega odmerjanja zdravil, ki spodbujajo delovanje celic T, niso raziskovali in učinki sočasnega zdravljenja niso znani.

Živa cepiva

Varnost imunizacije z živimi cepivi med potekom in po zaključku zdravljenja z zdravilom Kymriah ni raziskana. Cepljenje z živimi cepivi ni priporočeno v obdobju najmanj 6 tednov pred začetkom izvajanja limfodeplecije s kemoterapijo, med zdravljenjem z zdravilom Kymriah in dokler si imunski sistem po zdravljenju z zdravilom Kymriah povsem ne opomore.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kymriah je pri ženskah v rodni dobi treba preveriti status nosečnosti.

Za informacije o potrebnosti uporabe učinkovite kontracepcije pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za limfodeplecijo, glejte navodila za predpisovanje kemoterapevtikov za limfodeplecijo.

Podatkov o izpostavljenosti zdravilu je premalo, da bi lahko podali priporočila, kako dolgo po zdravljenju z zdravilom Kymriah je treba uporabljati kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Kymriah pri nosečnicah ni. Z zdravilom Kymriah niso izvajali raziskav na živalih, da bi ocenili, ali zdravilo lahko škoduje plodu, če ga prejme nosečnica (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se zdravilo Kymriah lahko preko placentne prenese v plod in ali lahko deluje toksično na plod ter med drugim povzroči B-celično limfocitopenijo. Zdravila Kymriah ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnice je treba opozoriti na možno tveganje za plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Kymriah se je treba pogovoriti z lečečim zdravnikom. Pri nosečnicah, ki so prejele zdravilo Kymriah, lahko pride do hipogamaglobulinemije. Pri novorojencih mater, ki so prejele zdravilo Kymriah, je indicirano določanje koncentracije imunoglobulinov.

Dojenje

Ni znano, ali se celice zdravila Kymriah izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Ženske, ki dojijo, je treba opozoriti na možno tveganje za dojenega otroka.

Po odmerjanju zdravila Kymriah se je o dojenju treba pogovoriti z lečečim zdravnikom.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu zdravila Kymriah na plodnost. Vpliva zdravila Kymriah na plodnost pri moških in ženskah niso ocenjevali v študijah na živalih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kymriah ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti pojavljanja nevroloških dogodkov, med drugim spremenjenega psihičnega stanja ali konvulzij, so bolniki, ki prejemajo zdravilo Kymriah, 8 tednov po prejemu infuzije v nevarnosti, da pri njih pride do stanj spremenjene ali zmanjšane zavesti ali zmanjšane sposobnosti koordinacije gibov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Ocena varnosti temelji na podatkih skupno 291 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kymriah v treh multicentričnih ključnih kliničnih študijah (s pediatričnimi in mladimi odraslimi bolniki z B-celično akutno limfoblastno levkemijo, z difuznim velikoceličnim limfomom B oziroma s folikularnim limfomom).

B-celična akutna limfoblastna levkemija

Neželene učinke, ki so navedeni v tem poglavju, so opisali pri 79 bolnikih, ki so jim infundirali zdravilo Kymriah v multicentrični ključni klinični študiji CCTL019B2202.

Najbolj pogosti nehematološki neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov (77 %), okužbe (72 %), hipogamaglobulinemija (53 %), zvišana telesna temperatura (42 %) in zmanjšanje apetita (38 %).

Najbolj pogoste hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti so bile zmanjšano število levkocitov (100 %), znižana vrednost hemoglobina (100 %), zmanjšano število nevtrofilcev (100 %), zmanjšano število limfocitov (100 %) in zmanjšano število trombocitov (97 %).

O neželenih učinkih stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 89 % bolnikov. Najbolj pogost nehematološki neželeni učinek stopnje 3 oziroma 4 je bil sindrom sproščanja citokinov (48 %).

Najbolj pogoste hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti stopnje 3 oziroma 4 so bile zmanjšano število levkocitov (97 %), zmanjšano število limfocitov (96 %), zmanjšano število nevtrofilcev (95 %), zmanjšano število trombocitov (77 %) in znižana vrednost hemoglobina (48 %).

Neželene učinke stopnje 3 oziroma 4 so opazili pogosteje v prvih 8 tednih po prejemu infuzije (pri 82 % bolnikov) kot v obdobju po preteku 8 tednov po prejemu infuzije (pri 51 % bolnikov).

Difuzni velikocelični limfom B

Neželene učinke, ki so navedeni v tem poglavju, so opisali pri 115 bolnikih, ki so jim infundirali zdravilo Kymriah v eni globalni multicentrični mednarodni študiji: gre za ključno klinično študijo CCTL019C2201, ki še poteka.

Najbolj pogosti nehematološki neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov (57 %), okužbe (58 %), zvišana telesna temperatura (35 %), diareja (31 %), navzea (29 %), utrujenost (27 %) in hipotenzija (25 %).

Najbolj pogoste hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti so bile zmanjšano število limfocitov (100 %), zmanjšano število levkocitov (99 %), znižana vrednost hemoglobina (99 %), zmanjšano število nevtrofilcev (97 %) in zmanjšano število trombocitov (95 %).

O neželenih učinkih stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 88 % bolnikov. Najbolj pogosti nehematološki neželeni učinki stopnje 3 oziroma 4 so bili okužbe (34 %) in sindrom sproščanja citokinov (23 %).

Najbolj pogoste (>25 %) hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti stopnje 3 oziroma 4 so bile zmanjšano število limfocitov (95 %), zmanjšano število nevtrofilcev (82 %), zmanjšano število levkocitov (78 %), znižana vrednost hemoglobina (59 %) in zmanjšano število trombocitov (56 %).

Neželene učinke stopnje 3 oziroma 4 so opazili pogosteje v prvih 8 tednih po prejemu infuzije (pri 82 % bolnikov) kot v obdobju po preteku 8 tednov po prejemu infuzije (pri 48 % bolnikov).

Folikularni limfom

Neželene učinke, ki so navedeni v tem poglavju, so opisali pri 97 bolnikih, ki so jim infundirali zdravilo Kymriah v eni globalni multicentrični mednarodni študiji: gre za ključno klinično študijo CCTL019E2202, ki še poteka.

Najpogostejši nehematološki neželeni učinki (>25 %) so bili sindrom sproščanja citokinov (50 %), okužbe (50 %) in glavobol (26 %).

Najpogostejše hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti so bile znižana vrednost hemoglobina (94 %), zmanjšano število limfocitov (92 %), zmanjšano število levkocitov (91 %), zmanjšano število nevtrofilcev (89 %) in zmanjšano število trombocitov (89 %).

O neželenih učinkih stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 75 % bolnikov. Najbolj pogosti nehematološki neželeni učinki stopnje 3 oziroma 4 so bile okužbe (16 %).

Najpogostejše (>25 %) hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti stopnje 3 oziroma 4 so bile zmanjšano število limfocitov (87 %), zmanjšano število levkocitov (74 %), zmanjšano število nevtrofilcev (71 %), zmanjšano število trombocitov (26 %) in znižana vrednost hemoglobina (25 %).

Neželene učinke stopnje 3 oziroma 4 so opazili pogosteje v prvih 8 tednih po prejemu infuzije (pri 70 % bolnikov) kot v obdobju po preteku 8 tednov po prejemu infuzije (pri 40 % bolnikov).

Seznam neželenih učinkov

Neželene učinke, ki so navedeni v tem poglavju, so ugotavljali pri 79 bolnikih v multicentrični ključni klinični študiji CCTL019B2202, pri 115 bolnikih v multicentrični ključni klinični študiji CCTL019C2201 in pri 97 bolnikih v multicentrični ključni klinični študiji CCTL019E2202, vse tri študije še potekajo. Neželeni učinki iz navedenih dveh kliničnih študij (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki zdravila, ki so jih opazili v kliničnih študijah

Infekcijske in parazitske bolezni¹⁾	
zelo pogosti:	okužbe – povzročitelj ni opredeljen, virusne okužbe, bakterijske okužbe
pogosti:	glivične okužbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti:	anemija, krvavitev ²⁾ , febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija
pogosti:	hemofagocitna limfohistiocitoza, levkopenija, pancitopenija, koagulopatija, limfopenija
občasni:	aplazija celic B
Bolezni imunskega sistema	
zelo pogosti:	sindrom sproščanja citokinov, hipogamaglobulinemija ³⁾
pogosti:	z infuzijo povezana reakcija, reakcija presadka proti gostitelju ⁴⁾
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	zmanjšan apetit, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipomagneziemija
pogosti:	hipoalbuminemija ⁵⁾ , hiperglikemija, hiponatriemija, hiperurikemija, hiperkalcemija, sindrom tumorske lize, hiperkaliemija, hiperfosfatemija, hipernatriemija, hipermagneziemija, hiperferitinemija ⁶⁾ , hipokalcemija
Psihiatrične motnje	
pogosti:	anksioznost, delirij ⁷⁾ , motnje spanja ⁸⁾
Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	glavobol ⁹⁾ , encefalopatija ¹⁰⁾
pogosti:	omotičnost ¹¹⁾ , periferna nevropatija ¹²⁾ , tremor ¹³⁾ , motorična disfunkcija ¹⁴⁾ , konvulzije ¹⁵⁾ , motnje govora ¹⁶⁾ , nevralgija ¹⁷⁾ , sindrom nevrotoksičnosti, povzročene z imunskimi efektorskimi celicami**
občasni:	ishemična možganska kap, ataksija ¹⁸⁾
Očesne bolezni	
pogosti:	okvara vida ¹⁹⁾
Srčne bolezni	
zelo pogosti:	tahikardija ²⁰⁾
pogosti:	srčno popuščanje ²¹⁾ , zastoj srca, atrijska fibrilacija
občasni:	ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	
zelo pogosti:	hipotenzija ²²⁾
pogosti:	tromboza ²³⁾ , sindrom povečane prepustnosti kapilar, hipertenzija
občasni:	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti:	kašelj ²⁴⁾ , dispneja ²⁵⁾ , hipoksija
pogosti:	orofaringealna bolečina ²⁶⁾ , pljučni edem ²⁷⁾ , kongestija nosne sluznice, plevralni izliv, tahipneja, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome)
občasni:	infiltrati v pljučih
Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	diareja, navzea, bruhanje, obstipacija, bolečine v trebuhu ²⁸⁾
pogosti:	stomatitis, napihnjenost trebuha, suha usta, ascites
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov ²⁹⁾
pogosti:	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti:	izpuščaj ³⁰⁾
pogosti:	srbenje, eritem, prekomerno znojenje, nočno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti:	artralgija, mišičnoskeletne bolečine ³¹⁾
pogosti:	mialgija

Bolezni sečil	
zelo pogosti:	akutna okvara ledvic ³²⁾
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti:	zvišana telesna temperatura, utrujenost ³³⁾ , edem ³⁴⁾ , bolečine ³⁵⁾
pogosti:	gripi podobna bolezen, astenija, sindrom večorganske disfunkcije, mrazenje
Preiskave	
zelo pogosti:	zmanjšano število limfocitov*, zmanjšano število levkocitov*, znižana vrednost hemoglobina*, zmanjšano število nevtrofilcev*, zmanjšano število trombocitov*
pogosti:	zvišana vrednost bilirubina v krvi, zmanjšanje telesne mase, znižana vrednost fibrinogena v krvi, zvišana vrednost internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), zvišana vrednost fibrinskega D-dimera, podaljšani aktivirani parcialni tromboplastinski čas, podaljšani protrombinski čas
<p>1) Naštete infekcijske in parazitske bolezni odražajo nadrejene izraze za skupine neželenih učinkov.</p> <p>2) Izraz krvavitev vključuje analno krvavitev, krvav mehurček, prisotnost krvi v urinu, krvavitev iz vstopnega mesta katetra, možgansko krvavitev, konjunktivalno krvavitev, kontuzijo, hemoragični cistitis, krvavitev iz duodenalnega ulkusa, diseminirano intravaskularno koagulacijo, epistakso, kontuzijo očesa, gastrointestinalno krvavitev, krvavitev iz dlesni, hematohezijo, hemartrozo, hematomezo, hematoma, hematurijo, hemoptizo, menoragijo, krvavitev iz debelega črevesa, meleno, krvavitev v ustih, sluznično krvavitev, krvav mehurček v ustih, peritonealni hematoma, petehije, faringealno krvavitev, krvavitev po posegu, krvavitev v pljučih, purpuro, mrežnično krvavitev, subduralni hematoma, travmatski hematoma, krvavitev iz tumorja, krvavitev iz zgornjega dela gastrointestinalnega trakta in vaginalno krvavitev.</p> <p>3) Izraz hipogamaglobulinemija vključuje zmanjšane vrednosti imunoglobulinov, zmanjšane vrednosti imunoglobulinov A v krvi, zmanjšane vrednosti imunoglobulinov G v krvi, zmanjšane vrednosti imunoglobulinov M v krvi, imunska pomanjkljivost, navadno spremenljivo imunska pomanjkljivost in hipogamaglobulinemijo.</p> <p>4) Izraz reakcija presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease, GvHD) vključuje reakcijo presadka proti gostitelju, reakcijo presadka proti gostitelju v prebavilih in reakcijo presadka proti gostitelju v koži.</p> <p>5) Izraz hipoalbuminemija vključuje znižano vrednost albumina v krvi in hipoalbuminemijo.</p> <p>6) Izraz hiperferitinemija vključuje hiperferitinemijo in znižano vrednost feritina v serumu.</p> <p>7) Izraz delirij vključuje agitacijo, delirij, halucinacije, vidne halucinacije, razdražljivost in motorični nemir.</p> <p>8) Izraz motnje spanja vključuje motnje spanja, nespečnost in nočne more.</p> <p>9) Izraz glavobol vključuje glavobol in migreno.</p> <p>10) Izraz encefalopatija vključuje zmanjšano stopnjo zavesti, spremembe psihičnega stanja, avtomatizme, kognitivne motnje, stanje zmedenosti, motnje pozornosti, encefalopatijo, somnolenco, letargijo, motnje spomina, metabolično encefalopatijo in motnje mišljenja.</p> <p>11) Izraz omotičnost vključuje omotičnost, presinkopo in sinkopo.</p> <p>12) Izraz periferna nevropatija vključuje disestezijo, parestezije, periferno senzorično nevropatijo, periferno nevropatijo, hiperestezijo in hipestezijo.</p> <p>13) Izraz tremor vključuje diskinezijo in tremor.</p> <p>14) Izraz motorična disfunkcija vključuje mišične spazme, trzanje mišic, mioklonus in miopatijo.</p> <p>15) Izraz konvulzije vključuje konvulzije, generalizirane tonično klonične krče in epileptični status.</p> <p>16) Izraz motnje govora vključuje motnje govora, disartrijo in afazijo.</p> <p>17) Izraz nevralgija vključuje nevralgijo in išias.</p> <p>18) Izraz ataksija vključuje ataksijo in dismetrijo.</p> <p>19) Izraz okvara vida vključuje zamegljen vid in okvaro vida.</p> <p>20) Izraz tahikardija vključuje sinusno tahikardijo, supraventrikularno tahikardijo in tahikardijo.</p> <p>21) Izraz srčno popuščanje vključuje srčno popuščanje, disfunkcijo levega prekata, kongestivno srčno popuščanje in disfunkcijo desnega prekata.</p> <p>22) Izraz hipotenzija vključuje hipotenzijo in ortostatsko hipotenzijo.</p>	

- 23) Izraz tromboza vključuje globoko vensko trombozo, embolijo, pljučno embolijo, trombozo, trombozo vene kave in vensko trombozo.
- 24) Izraz kašelj vključuje kašelj, produktivni kašelj in sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti.
- 25) Izraz dispneja vključuje akutno dihalno odpoved, dispnejo, dispnejo ob naporu, dihalno stisko in dihalno odpoved.
- 26) Izraz orofaringealna bolečina vključuje bolečine v ustih in orofaringealno bolečino.
- 27) Izraz pljučni edem vključuje akutni pljučni edem in pljučni edem.
- 28) Bolečine v trebuhu vključujejo bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in neprijeten občutek v trebuhu.
- 29) Izraz zvišane vrednosti jetrnih encimov vključuje zvišano vrednost alanin aminotransferaze, zvišano vrednost aspartat aminotransferaze, zvišano vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišane vrednosti jetrnih encimov in zvišane vrednosti aminotransferaz.
- 30) Izraz izpuščaj vključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, kontaktni dermatitis, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj in srbeč izpuščaj.
- 31) Izraz mišičnoskeletne bolečine vključuje bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, ledveno bolečino, mišičnoskeletne bolečine v prsnem košu, mišičnoskeletne bolečine, bolečine v vratu in nekardialno bolečino v prsnem košu.
- 32) Izraz akutna okvara ledvic vključuje akutno okvaro ledvic, anurijo, azotemijo, nenormalno vrednost kreatinina v krvi, zvišano vrednost kreatinina v krvi, ledvično odpoved, disfunkcijo ledvičnih tubulov in tubulno nekrozo.
- 33) Izraz utrujenost vključuje utrujenost in splošno slabo počutje.
- 34) Izraz edem vključuje zastajanje tekočine, hipervolemijo, periferni edem, generaliziran edem, lokalizirani edem, edem obraza in periferno otekanje.
- 35) Izraz bolečine vključuje bolečine in bolečine v okončini.
- * Pogostnost izhaja iz laboratorijskih vrednosti. Bolniki so šteti samo pri najvišji stopnji, ki so jo dosegli po izhodišču.
- ** Sindrom označujemo s kratico ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Simptomi oziroma znaki so lahko progresivni in lahko vključujejo afazijo, zmanjšano stopnjo zavesti, motnje kognitivnih sposobnosti, motorično oslabelost, konvulzije in možganski edem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

V klinični študiji, ki še poteka in v katero so vključeni pediatrični in mladi odrasli bolniki z B-celično akutno limfoblastno levkemijo (N=79), so o sindromu sproščanja citokinov poročali pri 77 % bolnikov (pri 48 % stopnje 3 oziroma 4). V dveh primerih je prišlo do smrti v obdobju 30 dni po prejemu infuzije tisagenlecleucela, kar vključuje enega bolnika, ki je umrl zaradi progresivne levkemije v pogojih možnega sindroma sproščanja citokinov, in enega bolnika, pri katerem je prišlo do smrtonosne intrakranialne krvavitve, ki se je pojavila v poteku po izzvenelem sindromu sproščanja citokinov, abdominalnem utesnitvenem sindromu, koagulopatiji in odpovedi ledvic.

V klinični študiji, ki še poteka in v katero so vključeni bolniki z difuznim velikoceličnim limfomom B (N=115), so o sindromu sproščanja citokinov poročali pri 57 % bolnikov (pri 23 % stopnje 3 oziroma 4).

V kliničnih študijah, ki še poteka in v katero so vključeni bolniki s folikularnim limfomom (N=97), so o sindromu sproščanja citokinov poročali pri 50 % bolnikov. Pri nobenem od bolnikov niso poročali o dogodkih stopnje 3 oziroma 4.

V študiji s pediatričnimi in mladimi odraslimi bolniki z B-celično akutno limfoblastno levkemijo ali difuznim velikoceličnim limfomom B so stopnje sindroma sproščanja citokinov opredelili po kriterijih Penn takole: stopnja 1: blage reakcije, reakcije, pri katerih je potrebna podporna oskrba; stopnja 2: zmerne reakcije, reakcije, pri katerih je potrebno intravensko zdravljenje; stopnja 3: hude reakcije, reakcije, pri katerih je potrebno zdravljenje z nizkimi odmerki vazokonstriktorjev ali dovajanje kisika; stopnja 4: življenjsko nevarne reakcije, reakcije, pri katerih je potrebno zdravljenje z visokimi odmerki vazokonstriktorjev ali intubacija; stopnja 5: smrt.

V študiji s folikularnim limfomom so stopnje sindroma sproščanja citokinov opredelili po kriterijih Lee takole: stopnja 1: blagi splošni simptomi, pri katerih je potrebno simptomatsko zdravljenje; stopnja 2: simptomi, pri katerih so potrebni zmerni ukrepi, kot sta dovajanje kisika z nizkim pretokom ali nizki odmerki vazokonstriktorja; stopnja 3: simptomi, pri katerih so potrebni agresivni ukrepi, kot sta dovajanje kisika z visokim pretokom in visoki odmerki vazokonstriktorja; stopnja 4: življenjsko nevarni simptomi, pri katerih je potrebna intubacija; stopnja 5: smrt.

Za informacije o kliničnem obvladovanju sindroma sproščanja citokinov glejte poglavje 4.4 in preglednico 1.

Okužbe in febrilna nevtropenija

Pri bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je po infuziji zdravila Kymriah do hudih okužb (stopnje 3 ali več), ki so lahko življenjsko nevarne ali smrtne, prišlo pri 48 % bolnikov. Celokupna pogostnost (okužb vseh stopenj izraženosti) je bila 73 % (neopredeljenih 57 %, virusnih 38 %, bakterijskih 27 % in glivičnih 15 %) (glejte poglavje 4.4). V obdobju 8 tednov po prejemu infuzije Kymriah je do okužbe katerekoli vrste prišlo pri 43 % bolnikov.

Pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B je do hudih okužb (stopnje 3 ali več), ki so lahko življenjsko nevarne ali smrtne, prišlo pri 34 % bolnikov. Celokupna pogostnost (okužb vseh stopenj izraženosti) je bila 58 % (neopredeljenih 48 %, bakterijskih 15 %, glivičnih 11 % in virusnih 11 %) (glejte poglavje 4.4). V 8 tednih je do okužbe katerekoli vrste prišlo pri 37 % bolnikov.

Pri bolnikih s folikularnim limfomom je do hudih okužb (stopnje 3 ali 4) prišlo pri 16 % bolnikov. Celokupna pogostnost (okužb vseh stopenj izraženosti) je bila 50 % (neopredeljenih 36 %, virusnih 17 %, bakterijskih 6 % in glivičnih 2 %) (glejte poglavje 4.4). V 8 tednih je do okužbe katerekoli vrste prišlo pri 19 % bolnikov.

Hudo febrilno nevtropenijo (stopnje 3 ali 4) so opazili pri 34 % pediatričnih in mladih odraslih bolnikov z B-celično akutno limfoblastno levkemijo, pri 17 % bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B in pri 12 % bolnikov s folikularnim limfomom. Za informacije o zdravljenju febrilne nevtropenije pred prejemanjem infuzije zdravila Kymriah oziroma po njej glejte poglavje 4.4.

Dolgotrajne citopenije

Citopenije so zelo pogoste zaradi predhodno prejete kemoterapije in zdravila Kymriah.

Pri vseh pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je v določenem času po prejemu zdravila Kymriah prišlo do citopenije stopnje 3 oziroma 4. Citopenije stopnje 3 oziroma 4, ki na osnovi laboratorijskih izvidov niso izzvenele do 28. dne po infuziji zdravila Kymriah, so vključevale zmanjšano število levkocitov (57 %), nevtrofilcev (54 %), limfocitov (44 %) in trombocitov (42 %) ter znižano vrednost hemoglobina (13 %).

Pri vseh odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B je v določenem času po prejemu zdravila Kymriah prišlo do citopenije stopnje 3 oziroma 4. Citopenije stopnje 3 oziroma 4, ki na osnovi laboratorijskih izvidov niso izzvenele do 28. dne, so vključevale zmanjšano število trombocitov (39 %), limfocitov (29 %), nevtrofilcev (25 %) in levkocitov (21 %) ter znižano vrednost hemoglobina (14 %).

Pri odraslih bolnikih s folikularnim limfomom je v določenem času po prejemu infuzije zdravila Kymriah prišlo do citopenije stopnje 3 oziroma 4 pri 99 % bolnikov. Citopenije stopnje 3 oziroma 4, ki na osnovi laboratorijskih izvidov niso izzvenele do 28. dne po infuziji zdravila Kymriah, so vključevale zmanjšano število limfocitov (23 %), trombocitov (17 %), nevtrofilcev (16 %), levkocitov (13 %) in znižano vrednost hemoglobina (3 %).

Nevrološki neželeni učinki

Večina nevrotoksičnih dogodkov se je pojavila v prvih 8 tednih po prejemu infuzije in je bila prehodne narave.

Pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je do klinične slike encefalopatije in/ali delirija v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah prišlo pri 39 % bolnikov (13 % jih je bilo stopnje 3 oziroma 4). Pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B je do klinične slike encefalopatije in/ali delirija v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah prišlo pri 20 % bolnikov (11 % jih je bilo stopnje 3 oziroma 4). Pri bolnikih s folikularnim limfomom je v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah do takih dogodkov prišlo pri 9 % bolnikov (1 % jih je bilo stopnje 3 oziroma 4). Od nevrotoksičnih dogodkov je pri bolnikih s folikularnim limfomom prišlo do sindroma nevrotoksičnosti, povzročene z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), pri 4 % bolnikov (pri 1 % stopnje 3 oziroma 4), v vseh primerih v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah.

Hipogamaglobulinemija

Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Kymriah, so o hipogamaglobulinemiji poročali pri 53 % bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko akutne limfoblastne levkemije, pri 17 % bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B in pri 17 % bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma.

Pri nosečnicah, ki so prejele zdravilo Kymriah, lahko pride do hipogamaglobulinemije. Pri novorojencih mater, ki so prejele zdravilo Kymriah, je treba izmeriti koncentracije imunoglobulinov.

Imunogenost

V kliničnih študijah so humoralno imunogenost tisagenlecleucela merili z določanjem protiteles proti murinemu antigenu CAR19 (anti-mCAR19) v serumu pred odmerjanjem zdravila in po njem. Večina bolnikov je imela pred odmerjanjem zdravila pozitiven izvid testiranja na prisotnost protiteles anti-mCAR19, tako pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (v študiji B2202, 91,1 %) kot pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (v študiji C2201, 93,9 %) in pri odraslih bolnikih s folikularnim limfomom (v študiji E2202, 66,0 %).

Z zdravljenjem povzročena protitelesa anti-mCAR19 so ugotovili pri 40,5 % pediatričnih in mladih odraslih bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo, pri 8,7 % odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B in pri 28,7 % odraslih bolnikov s folikularnim limfomom. Niti predhodno prisotna niti z zdravljenjem povzročena protitelesa niso vplivala na klinični odziv ali na ekspanzijo in obstojnost tisagenlecleucela. Nobenih znakov ni, da bi predhodno prisotna ali z zdravljenjem povzročena protitelesa anti-mCAR19 vplivala na varnost ali učinkovitost zdravila Kymriah.

Odzivov T-celične imunogenosti niso opažali niti pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo niti pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B ali pri odraslih bolnikih s folikularnim limfomom.

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Spodaj navedena neželena učinka izhajata iz izkušenj uporabe zdravila Kymriah po prihodu na trg na osnovi spontanih poročil o posameznih primerih, primerov opisanih v literaturi, programov razširjenega dostopa in kliničnih študij, ki ne sodijo v okvir globalnih registracijskih študij. Ker so o teh neželenih učinkih poročali spontano pri bolnikih iz populacije nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti pogostnosti teh neželenih učinkov oziroma ugotoviti njihove vzročne povezave z izpostavljenostjo tisagenlecleucelu.

Pogostnost neznana: anafilaktična reakcija/reakcija, povezana z infuzijo, nevrotoksičnost.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Navedba smiselno ni potrebna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX71

Mehanizem delovanja

Tisagenlecleucel je avtologno imunocelično zdravilo proti raku. Zdravljenje z njim vključuje reprogramiranje bolnikovih lastnih celic T s transgenom, ki kodira himerni antigenski receptor (CAR - chimeric antigen receptor), ta pa lahko odkriva in uničuje celice, ki izražajo antigen CD19. Receptor CAR je sestavljen iz enoverižnega fragmenta murinega protitelesa, ki prepozna antigen CD19 in je združen z intracelularnima signalnima domenama 4-1BB (CD137) in CD3 zeta. Komponenta CD3 zeta je bistvenega pomena, saj sproži aktivacijo celic T in njihovo protitumorsko delovanje, medtem ko domena 4-1BB spodbuja ekspanzijo in obstojnost tisagenlecleucela. Po vezavi na celice z izraženim antigenom CD19 receptor CRA prenese signal, ki spodbuja ekspanzijo celic T in obstojnost tisagenlecleucela.

Klinična učinkovitost in varnost

Akutna limfoblastna levkemija (ALL)

Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih, starih do vključno 25 let, z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije so ovrednotili pri skupno 203 bolnikih v eni ključni (B2202, N=79) in dveh podpornih (B2205J, N=64 in B2101J, N=60) odprtih študijah faze I/II s po eno študijsko skupino. Vsem bolnikom so pred vključitvijo v študijo ali ob vstopu v študijo odvzeli levkaferezni material in ga zamrznili s postopkom kriopreservacije.

Ključna študija B2202 (ELIANA) je multicentrična študija faze II z eno samo študijsko skupino pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije. Izmed 97 vključenih bolnikov jih je 79 prejelo infuzijo zdravila Kymriah, za 8 bolnikov (8 %) zdravila Kymriah ni bilo mogoče izdelati. Drugi razlogi za prekinitve sodelovanja v študiji pred prejemom infuzije zdravila Kymriah so bili smrt (n=7, 7 %) ali neželeni dogodki (n=3, 3 %) v času čakanja na izdelavo zdravila Kymriah v klinični študiji. Mediano trajanje spremljanja v študiji, ki je bilo opredeljeno kot čas od prejema infuzije zdravila Kymriah do datuma zaključka ali predčasne prekinitve spremljanja pred presečnim datumom za upoštevanje podatkov, je bilo 16,0 meseca (od 0,4 do 34,4). Mediana časa od prejema infuzije zdravila Kymriah do presečnega datuma za upoštevanje podatkov je bila 24,2 meseca (od 4,5 do 35,1). Študija še poteka.

Ključni izhodiščni podatki za bolnike, ki so bili vključeni v študijo, in za tiste, ki so prejeli infuzijo, so prikazani v preglednici 3. V času, ko so čakali na zdravilo Kymriah, so bolniki večinoma (69/79, 87 %) prejeli premostitveno zdravljenje. Od 79 bolnikov, ki so prejeli infuzijo zdravila Kymriah, so pri skupno 76 (96 %) izvedli tudi limfodeplecijo s kemoterapijo po vključitvi v študijo in pred infuzijo enkratnega odmerka zdravila Kymriah (za pogoje za izvajanje limfodeplecije s kemoterapijo glejte poglavje 4.2).

Preglednica 3 Študija B2202: Izhodiščni podatki pri vseh bolnikih, vključenih v študijo, in pri skupini bolnikov, ki so prejeli infuzijo

	V študijo vključeni bolniki N=97 n (%)	Bolniki, ki so prejeli infuzijo N=79 n (%)
Starost (leta)		
povprečje (standardna deviacija)	12 (5,48)	12 (5,38)
mediana (najmanjša vrednost – največja vrednost)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Starostna skupina (leta) - n (%)		
<10 let	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 let in <18 let	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 let	17 (17,5)	14 (17,7)
Spol - n (%)		
moški	54 (55,7)	45 (57,0)
ženski	43 (44,3)	34 (43)
Status bolezni - n (%)		
primarno neodzivna ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
recidivna bolezen ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Predhodna presaditev matičnih celic - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ primarno neodzivna: pred študijo ni nikoli prišlo do morfološke popolne remisije (CR)		
² recidivna bolezen: pred študijo je že prišlo do najmanj enega recidiva		

Učinkovitost zdravila so ugotavljali glede na primarni cilj opazovanja, to je celokupno stopnjo remisije (ORR - overall remission rate), ki kot najboljši dosežen skupen odziv (BOR - best overall response) obsega popolno remisijo (CR - complete remission) in popolno remisijo z nepopolno normalizacijo števila krvnih celic (CRi - complete remission with incomplete blood count recovery) v 3 mesecih po prejemu infuzije po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC - independent review committee), ter glede na sekundarne cilje opazovanja, ki vključujejo trajanje remisije (DOR - duration of remission) in delež bolnikov, ki so dosegli remisijo (CR ali CRi) z minimalno rezidualno boleznijo (MRD - minimal residual disease) <0,01 % pri meritvi s pretočno citometrijo (kar je MRD-negativen izvid). Za rezultate glede učinkovitosti v tej študiji glejte preglednico 4. Celokupna stopnja remisije (ORR) je bila približno enaka pri vseh podskupinah. Pri osmih bolnikih (10,1 %), ki so po infuziji zdravila Kymriah dosegli remisijo (CR ali CRi), so opravili presaditev krvotvornih matičnih celic v obdobju remisije, med njimi je 6 bolnikov (7,6 %) nadaljevalo zdravljenje s presaditvijo v prvih 6 mesecih po prejemu infuzije v obdobju remisije. Zdravilo Kymriah so bolnikom aplicirali v usposobljenem centru za zdravljenje v ambulantnem ali bolnišničnem okviru.

Preglednica 4 Študija B2202: Rezultati za oceno učinkovitosti pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije (ALL)

Primarni cilj opazovanja	V študijo vključeni bolniki N=97	Bolniki, ki so prejeli infuzijo N=79
Celokupna stopnja remisije (ORR)^{1,2}, n (%) 95-odstotni IZ	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)
Ključni sekundarni cilj opazovanja	N=97	N=79
CR ali CRi z MRD-negativnim izvidom kostnega mozga ^{5,6} , n (%) 95-odstotni IZ	64 (66,0) (55,7, 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6, 89,0) p<0,0001
Trajanje remisije (DOR)⁷	N=65	N=65
% verjetnosti za potek brez dogodkov (<i>event free probability</i>) po 12 mesecih	66,3	66,3
% verjetnosti za potek brez dogodkov (<i>event free probability</i>) po 18 mesecih	66,3	66,3
mediana (meseči) (95-odstotni IZ)	vrednost ni dosežena (20,0, NMO ⁹)	vrednost ni dosežena (20,0, NMO)
Drugi sekundarni cilj opazovanja	N=97	N=79
celokupno preživetje (OS - overall survival) ⁸		
% verjetnosti preživetja po 12 mesecih	69,8	76,4
% verjetnosti preživetja po 24 mesecih	56,9	66,3
mediana (meseči) (95-odstotni IZ)	vrednost ni dosežena (19,4, NMO)	vrednost ni dosežena (28,2, NMO)
¹ pogoj za opredelitev vzdrževanja stanja remisije je bil najmanj 28 dni brez kliničnih znakov relapsa		
² nominalna eksaktna vrednost p za enostransko primerjavo ničelne hipoteze (H0: celokupna stopnja remisije (ORR) ≤20 %) z alternativno hipotezo (Ha: ORR >20 %)		
³ CR (popolna remisija) je bila opredeljena z deležem blastov v kostnem mozgu <5 %, z deležem blastov v krvnem obtoku <1 %, z odsotnostjo znakov za ekstramedularno bolezen in s popolno normalizacijo števila krvnih celic v periferni krvi (število trombocitov >100.000/μl in absolutno število nevtrofilcev [AŠN] >1.000/μl) brez transfuzij krvi		
⁴ CRi (popolna remisija z nepopolno normalizacijo števila krvnih celic, <i>complete remission with incomplete blood count recovery</i>) je bila opredeljena z deležem blastov v kostnem mozgu <5 %, z deležem blastov v krvnem obtoku <1%, z odsotnostjo znakov za ekstramedularno bolezen in brez popolne normalizacije števila krvnih celic v periferni krvi, s transfuzijami krvi ali brez njih		
⁵ MRD-negativnost (negativen izvid za minimalno rezidualno bolezen, <i>minimal residual disease</i>) je bil opredeljena z vrednostjo MRD pri pretočni citometriji <0,01 %.		
⁶ nominalna eksaktna vrednost p za enostransko primerjavo ničelne hipoteze (H0: stopnja remisije z MRD-negativnim izvidom ≤15 %) z alternativno hipotezo (Ha: stopnja remisije z MRD-negativnim izvidom >15 %)		
⁷ trajanje remisije (DOR - duration of remission) je bilo opredeljeno s časom od začetka remisije (CR ali CRi) do relapsa ali smrti bolnika zaradi osnovne indikacije (do tiste od obeh možnosti, ki se zgodi prva) (N=65)		
⁸ OS (celokupno preživetje) je bilo pri bolnikih, ki so prejeli infuzijo, opredeljeno kot čas od dneva infundiranja zdravila Kymriah do dneva smrti iz katerega koli vzroka, pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, pa kot čas od dneva vključitve v študijo do dneva smrti iz katerega koli vzroka		
⁹ NMO = ni mogoče oceniti		

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQoL - health-related quality of life) so vrednotili s pomočjo vprašalnikov PedsQL in EQ-5D, ki so ju izpolnjevali bolniki stari 8 let ali več (n=61). Pri bolnikih z odzivom (n=51) je pri vprašalniku PedsQL znašala povprečna sprememba skupne ocene od izhodiščne po 3 mesecih 13,1 (s standardno deviacijo 13,45), po 6 mesecih 15,4 (s standardno deviacijo 16,81) in po 12 mesecih 25,0 (s standardno deviacijo 19,09), pri vizualni analogni lestvici (VAS) vprašalnika EQ-5D pa je znašala povprečna sprememba ocene od izhodiščne po 3 mesecih 16,0 (s standardno deviacijo 16,45), po 6 mesecih 15,3 (s standardno deviacijo 18,33) in po 12 mesecih 21,7 (s standardno deviacijo 17,14), kar v celoti kaže na klinično pomembno povečanje z zdravjem povezane kakovosti življenja po prejemu infuzije zdravila Kymriah.

Podporna študija B2205J (ENSIGN) je bila multicentrična študija faze II z eno samo študijsko skupino pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije. Študija je imela podobno zasnovu in je zajemala primerljivo populacijo bolnikov kot ključna študija B2202. Glavna razlika med študijama je bila opredelitev primarnega cilja opazovanja za oceno učinkovitosti, to je celokupne stopnje remisije, ki so jo v študiji B2205J ocenjevali v prvih 6 mesecih po prejemu infuzije zdravila Kymriah, v primerjavi z intervalom 3 mesecev v ključni študiji. Izmed 75 vključenih bolnikov jih je 64 prejelo infuzijo zdravila Kymriah; za 5 bolnikov (6,7 %) zdravila Kymriah ni bilo mogoče izdelati, 6 bolnikov (8,0 %) pa je umrlo v času, ko so čakali na izdelavo zdravila Kymriah v klinični študiji. Mediano trajanje spremljanja v študiji, ki je bilo opredeljeno kot čas od prejema infuzije zdravila Kymriah do datuma zaključka ali predčasne prekinitve spremljanja pred presečnim datumom za upoštevanje podatkov v zaključni analizi, je bilo 12,2 meseca (od 0,4 do 49,3). Mediana časa od prejema infuzije zdravila Kymriah do presečnega datuma za upoštevanje podatkov je bila 31,7 meseca (od 17,6 do 56,0).

Pri bolnikih, ki so prejeli infuzijo, je bila mediana starost 12,5 let (od 3 do 25 let), 34 (53,1 %) jih je bilo ženskega spola in 30 (46,9 %) moškega spola, 10,9 % jih je imelo primarno neodzivno bolezen, 89,1 % jih je imelo recidivno bolezen in 43,8 % bolnikov je imelo predhodno najmanj eno presaditev krvotvornih matičnih celic. Vključeni bolniki so imeli podobne izhodiščne karakteristike bolezni kar zadeva starost (mediana starost 13,0 let, od 3 do 25), spol (46,7 % žensk in 53,3 % moških), primarno neodzivnost (10,7 %) in anamnezo predhodne presaditve (42,7 %). Bolniki, ki so prejeli infuzijo, so v času, ko so čakali na zdravilo Kymriah, večinoma (57/64, 89,1 %) prejeli premostitveno zdravljenje. Od 64 bolnikov, ki so prejeli infuzijo zdravila Kymriah, so pri skupno 60 (93,8 %) izvedli tudi limfodeplecijo s kemoterapijo po vključitvi v študijo in pred infuzijo enkratnega odmerka zdravila Kymriah.

Učinkovitost zdravila so ugotavljali glede na primarni cilj opazovanja, to je celokupno stopnjo remisije, ki je kot najboljši dosežen skupen odziv obsegala popolno remisijo (CR) in popolno remisijo z nepopolno normalizacijo števila krvnih celic (CRi) s trajanjem najmanj 28 dni v 6 mesecih po prejemu infuzije po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC), ter glede na sekundarne cilje opazovanja, ki vključujejo trajanje remisije (DOR), delež bolnikov, ki so dosegli CR ali CRi z MRD-negativnim statusom in celokupno preživetje (OS). Med bolniki, ki so prejeli infuzijo, so celokupno stopnjo remisije dokazali pri 45 bolnikih (70,3 %; CR pri 59,4 % in CRi pri 10,9 %). O stopnji odziva CR/CRi z MRD-negativnim izvidom kostnega mozga so poročali pri 43 bolnikih (67,2 %). Mediana trajanja remisije ni bila dosežena, verjetnost za potek brez dogodkov po 12 mesecih pa je bila 70,5 %. Verjetnost preživetja po 24 mesecih je bila 54,7 %, mediana celokupnega preživetja pa je bila ocenjena na 29,9 meseca (95-odstotni IZ: 15,1, 42,4). Rezultate celokupnega preživetja so potrdili v dopoljnjeni analizi celokupnega preživetja (z mediano celokupnega preživetja 29,9 meseca [95-odstotni IZ: 15,2, NMO] z verjetnostjo preživetja po 24 mesecih 57,6 %, pri čemer je bilo mediano trajanje spremljanja za oceno celokupnega preživetja 25,9 meseca), v katero so vključili podatke bolnikov, ki so prestopili v drugo študijo z dolgoročnim spremljanjem. Sedem bolnikov (10,9 %), ki so dosegli odziv CR/CRi po prejemu infuzije zdravila Kymriah, je nadaljevalo zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic v obdobju remisije v času študije, med njimi je 5 bolnikov (7,8 %) nadaljevalo zdravljenje s presaditvijo v prvih 6 mesecih po prejemu infuzije. Rezultati za oceno učinkovitosti, ki so jih navajali za vključene bolnike (n=75), kažejo celokupno stopnjo remisije 60,0 % (CR pri 50,7 % in CRi pri 9,3 %, 57,3 %; z MRD-negativnim izvidom kostnega mozga). Opisano celokupno preživetje v populaciji vključenih bolnikov se ujema z rezultati pri populaciji bolnikov, ki so prejeli infuzijo.

Posebne skupine bolnikov

Med različnimi podskupinami po starosti niso opažali razlik glede učinkovitosti in varnosti zdravila.

Bolniki z aktivno levkemijo centralnega živčevja

Izmed štirih bolnikov z aktivno levkemijo centralnega živčevja (kar pomeni stopnje CNS-3), ki so bili vključeni v študijo B2101J, je pri treh prišlo do sindroma sproščanja citokinov (stopnje 2-4) in do prehodnih nevroloških nepravilnosti (stopnje 1-3), ki so izzvenele v 1-3 mesecih od prejema infuzije. Eden od bolnikov je umrl zaradi napredovanja bolezni, drugi trije bolniki pa so dosegli popolno remisijo (CR) ali popolno remisijo z nepopolno normalizacijo števila krvnih celic (CRi) in ostali živi 1,5-2 leti po prejemu infuzije.

Difuzni velikocelični limfom B (DLBCL)

Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B, ki so prejeli 2 ali več linij kemoterapije, vključno z rituksimabom in antraciklinom, ali z relapsom po homologni presaditvi krvotvornih matičnih celic, so ovrednotili v odprti ključni študiji z eno samo študijsko skupino. V študijo C2201 niso vključevali bolnikov z velikoceličnim limfomom B s presežkom limfocitov T oziroma s presežkom histiocitov (THRBCL - T-cell rich/histiocyte-rich large B-cell lymphoma), s primarnim kožnim velikoceličnim limfomom B, s primarnim mediastinalnim limfomom B (PMBCL - primary mediastinal B-cell lymphoma), z EBV-pozitivnim velikoceličnim limfomom B pri starostnikih, z Richterjevo transformacijo ali z Burkittovim limfomom.

Ključna študija C2201 (JULIET) je multicentrična študija faze II z eno samo študijsko skupino odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B. Od 167 bolnikov, ki so jih vključili v študijo, jih je 115 prejelo infuzijo zdravila Kymriah. Približno 31 % bolnikov je prekinilo sodelovanje v študiji pred prejemom zdravila Kymriah. Za 13 bolnikov (8 %) zdravila Kymriah ni bilo mogoče izdelati. Med drugimi razlogi za prekinitve sodelovanja v študiji pred prejemom infuzije zdravila Kymriah so bili smrt (n=16, 10 %), zdravnikova odločitev/napredovanje primarne bolezni (n=16, 10 %), bolnikova odločitev (n=2, 1 %), odstopanje od študijskega protokola (n=1, 1 %) ali neželeni učinki (n=4, 2 %) v času čakanja na izdelavo zdravila Kymriah v klinični študiji. Mediano trajanje spremljanja v študiji, ki je bilo opredeljeno kot čas od prejema infuzije zdravila Kymriah do datuma zaključka ali predčasne prekinitve spremljanja pred presečnim datumom za upoštevanje podatkov, je bilo 7,7 meseca (od 0,4 do 50,0). Mediana časa od prejema infuzije zdravila Kymriah do presečnega datuma za upoštevanje podatkov je bila 40,3 meseca (od 24,0 do 52,6). Študija še poteka.

Ključni izhodiščni podatki za bolnike, ki so bili vključeni v študijo, in za tiste, ki so prejeli infuzijo, so prikazani v preglednici 5. Vsem bolnikom so pred vključitvijo v študijo ali ob vstopu v študijo odvzeli levkaferezni material in ga zamrznili s postopkom kriopreservacije. Večina bolnikov (103/115, 90 %) je prejela premostitveno zdravljenje za stabilizacijo bolezni. O vrsti in trajanju premostitvenega zdravljenja je zdravnik odločal po svoji presoji. Pri 107 od 115 bolnikov (93 %) so pred infuzijo zdravila Kymriah izvedli limfodeplecijo s kemoterapijo. Zdravilo Kymriah so bolniki prejeli z enkratnim odmerjanjem ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T) z intravensko infuzijo v usposobljenem terapevtskem centru za odmerjanje zdravila Kymriah v ambulantnem ali bolnišničnem okviru.

Preglednica 5 Študija C2201: Izhodiščni podatki pri vseh bolnikih, vključenih v študijo, in pri skupini bolnikov, ki so prejeli infuzijo

	V študijo vključeni bolniki N=167 n (%)	Bolniki, ki so prejeli infuzijo N=115 n (%)
Starost (leta)		
povprečje (standardna deviacija)	56 (12,9)	54 (13,1)
mediana (najmanjša vrednost – največja vrednost)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Starostna skupina (leta) - n (%)		
<65 let	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 let	47 (28,1)	26 (22,6)
Spol - n (%)		
moški	105 (62,9)	71 (61,7)
ženski	62 (37,1)	44 (38,3)
Predhodna presaditev krvotvornih matičnih celic (SCT) - n (%)		
ne	93 (55,7)	59 (51,3)
da	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadij bolezni III/IV ob vstopu v študijo – n (%)		
ne	36 (21,6)	27 (23,5)
da	131 (78,4)	88 (76,5)
Število predhodnih linij protitumorskega zdravljenja – 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)
Status bolezni - n (%)		
neodzivna na zadnjo linijo zdravljenja	98 (58,7)	63 (54,8)
recidiv po zadnji liniji zdravljenja	69 (41,3)	52 (45,2)

Učinkovitost zdravila Kymriah so ugotavljali glede na primarni cilj opazovanja, ki je bil najboljša celokupna stopnja odziva (ORR - overall response rate) in je vključevala popolni odziv (CR - complete response) in delni odziv (PR - partial response) po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC - independent review committee) ter na osnovi sekundarnih ciljev opazovanja, med katerimi je bilo trajanje odziva (*duration of response*) (preglednica 6).

Preglednica 6 Študija C2201: Rezultati za oceno učinkovitosti pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja

	V študijo vključeni bolniki N=167	Bolniki, ki so prejeli infuzijo N=115
Primarni cilj opazovanja¹	N=147	N=99
Celokupna stopnja odziva (ORR) (CR+PR)², n (%) 95-odstotni IZ	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
popolni odziv (CR), n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
delni odziv (PR), n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Odziv po 3 mesecih	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Odziv po 6 mesecih	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Trajanje odziva (DOR)³	N=54	N=54
mediana (meseči) (95-odstotni IZ)	vrednost ni dosežena (10,0, NMO ⁵)	vrednost ni dosežena (10,0, NMO ⁵)
% verjetnosti poteka brez relapsa po 12 mesecih	63,4	63,4
% verjetnosti poteka brez relapsa po 18 mesecih	63,4	63,4
% verjetnosti poteka brez relapsa po 24 mesecih	60,8	60,8
% verjetnosti poteka brez relapsa po 30 mesecih	60,8	60,8
Drugi sekundarni cilj opazovanja	N=167	N=115
celokupno preživetje (OS)⁴		
% verjetnosti preživetja po 12 mesecih	41,0	48,2
% verjetnosti preživetja po 24 mesecih	33,3	40,4
% verjetnosti preživetja po 36 mesecih	29,0	36,2
mediana (meseči) (95-odstotni IZ)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹	Primarni cilj opazovanja so analizirali na podatkih vseh bolnikov, za katere so zdravilo Kymriah izdelali v Novartisovi enoti v ZDA.	
²	ORR je delež preiskovancev, pri katerih je bil najboljši dosežen skupen odziv (BOR) popolni odziv (CR) ali delni odziv (PR) po luganskih kriterijih za odziv (Cheson 2014); pri bolnikih, ki niso prejeli infuzije, so BOR opredelili kot neznan (kar pomeni, da so bolniki uvrščeni med neodzivne).	
³	DOR je bilo opredeljeno kot čas od doseženega popolnega ali delnega odziva (od tistega od obeh, ki je bil dosežen prej) do relapsa ali smrti bolnika zaradi difuznega velikoceličnega limfoma B (do tistega od obeh, ki se zgodi prej).	
⁴	OS je bilo pri setu bolnikov za celotno analizo (FAS - full analysis set) opredeljeno kot čas od dneva infundiranja zdravila Kymriah do dneva smrti iz kateregakoli vzroka (N=115), pri vključenih bolnikih pa kot čas od dneva vključitve v študijo do dneva smrti iz kateregakoli vzroka (N=167).	
⁵	NMO = ni mogoče oceniti	

Izmed 41 bolnikov, ki so dosegli popolni odziv (CR), jih je 16 sprva doseglo skupen odziv, ki je bil opredeljen kot delni odziv (PR) in se je nato sčasoma izboljšal in postal popolni odziv. Pri večini teh bolnikov (13/16) je do pretvorbe iz delnega v popolni odziv prišlo v 6 mesecih po infuziji tisagenlecleucela. Celokupna stopnja odziva je bila podobna pri vseh podskupinah bolnikov.

Folikularni limfom (FL)

Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma (FL) so ovrednotili v odprti multicentrični študiji faze II z eno samo študijsko skupino (študija E2202, N=97).

Ključna študija E2202 (ELARA) je vključevala bolnike, pri katerih ni prišlo do odziva ali je prišlo do relapsa v 6 mesecih po zaključku druge ali še kasnejše linije sistemskega zdravljenja (kar vključuje zdravljenje s protitelesi proti antigenu CD20 in alkilirajočimi sredstvi), do relapsa v času ali v 6 mesecih po zaključku vzdrževalnega zdravljenja s protitelesi proti antigenu CD20 po prejemanju najmanj dveh linij zdravljenja, ali do relapsa po avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation). V študijo niso vključevali bolnikov z aktivno ali resno okužbo, transformiranim limfomom ali drugo agresivno obliko limfoma, kar vključuje bolnike, ki imajo stadij 3b folikularnega limfoma, bolnikov, ki so že prestali alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic, in bolnikov, ki so imeli bolezen z aktivno prizadetostjo centralnega živčevja.

Od 98 bolnikov, ki so jih vključili v študijo in jim opravili levkaferezo, jih je 97 prejelo infuzijo zdravila Kymriah. En bolnik je dosegel popolni odziv že pred prejemom infuzije, kar so pripisali zadnji predhodni liniji zdravljenja. Iz tega razloga so bolnika na osnovi zdravniške odločitve izključili iz študije pred prejemom infuzije. Vsem bolnikom so pred vključitvijo v študijo ali ob vstopu v študijo odvzeli levkaferezni material in ga zamrznili s postopkom kriopreservacije. Zdravilo Kymriah so izdelali za vse vključene bolnike. Mediano trajanje spremljanja v študiji, ki je bilo opredeljeno kot čas od zdravljenja z zdravilom Kymriah do datuma zaključka ali predčasne prekinitve spremljanja pred presečnim datumom za upoštevanje podatkov, je bilo 18,6 meseca (od 1,8 do 29,9). Mediana časa od prejema infuzije zdravila Kymriah do presečnega datuma za upoštevanje podatkov je bila 20,8 meseca (od 14,4 do 29,9). Študija še poteka.

Od 97 bolnikov, ki so prejeli infuzijo zdravila Kymriah, je imelo po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC, Independent Review Committee) merljivo bolezen ob izhodišču 94 bolnikov; ti bolniki so vključeni v set bolnikov za analizo učinkovitosti (EAS, efficacy analysis set).

Ključni izhodiščni podatki za set vključenih bolnikov in za set bolnikov za analizo učinkovitosti so prikazani v preglednici 7. Premostitveno zdravljenje za stabilizacijo bolezni v času med levkaferezo in odmerjanjem zdravila Kymriah je prejela približno polovica bolnikov (44/94, 47 %), limfodeplecijo s kemoterapijo pa so izvedli pri vseh bolnikih. Vsi bolniki, ki so prejeli infuzijo, so zdravilo Kymriah prejeli z enkratnim odmerjanjem z intravensko infuzijo v usposobljenem terapevtskem centru v bolnišničnem ali ambulantnem (18 %) okviru.

Preglednica 7 Študija E2202: Izhodiščni podatki pri vseh bolnikih, vključenih v študijo, in pri skupinah bolnikov za analizo učinkovitosti (EAS)

	V študijo vključeni bolniki N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Starost (leta)		
povprečje (standardna deviacija)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
mediana (najmanjša vrednost – največja vrednost)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Starostna skupina (leta) – n (%)		
<65 let	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 let	24 (24,5)	24 (25,5)
Spol – n (%)		
moški	65 (66,3)	64 (68,1)
ženski	33 (33,7)	30 (31,9)
Stadij boleznii III/IV ob vstopu v študijo – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Visoka ocena FLIPI¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Velika tumorska masa ob izhodišču² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Število predhodnih linij protitumorskega zdravljenja – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
mediana (najmanjša vrednost – največja vrednost)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Status boleznii – n (%)		
neodzivna na zadnjo linijo zdravljenja	76 (77,6)	74 (78,7)
relaps po zadnji liniji zdravljenja	17 (17,3)	17 (18,1)
Dvojno neodzivni bolniki³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Napredovanje boleznii v 24 mesecih (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Predhodna presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Predhodna uporaba zaviralca PI3K – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Bolniki, ki so prejeli infuzijo in so imeli po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC) merljivo bolezen ob izhodišču, so vključeni v analizo učinkovitosti.</p> <p>¹ Ocena FLIPI vključuje oceno prisotnosti 5 napovednih dejavnikov; FLIPI = seštevek točk (vsak odgovor = 'Da' za prisotnost napovednega dejavnika prispeva eno točko); nizka ocena FLIPI: izpolnjen 0-1 kriterij; srednja ocena: izpolnjena sta 2 kriterija; visoka ocena: izpolnjeni so 3 ali več kriterijev.</p> <p>² Velika tumorska masa (bulky disease) je opredeljena na osnovi slikovne metode, ki po presoji komisije IRC prikazuje tumorsko maso v bezgavkah ali izven bezgavk s premerom >7 cm ali tumorske mase v bezgavkah na najmanj 3 mestih, pri čemer ima vsaka od njih premer >3 cm.</p> <p>³ Dvojno neodzivni (double refractory) bolniki so opredeljeni kot bolniki, pri katerih ni prišlo do odziva ali je prišlo do relapsa v 6 mesecih po zaključku zdravljenja s protitelesi proti antigenu CD20 in alkilirajočimi sredstvi, ne glede na uporabljen režim.</p> <p>⁴ POD24 (napredovanje boleznii v 24 mesecih, progression of disease within 24 months): bolniki, ki so primarno neodzivni ali pri njih pride do napredovanja boleznii v 24 mesecih od začetka prejemanja prve linije zdravljenja, ki vsebuje monoklonska protitelesa proti antigenu CD20 (anti-CD20 mAb).</p>		

Učinkovitost zdravila so ugotavljali glede na primarni cilj opazovanja, to je stopnjo popolnega odziva (CRR, complete response rate), ki so ga zabeležili v času od prejema infuzije do napredovanja bolezni ali uvedbe novega zdravljenja. Stopnjo popolnega odziva je presojala komisija IRC po luganskih kriterijih (Cheson 2014). Sekundarni cilji opazovanja so vključevali celokupno stopnjo odziva (ORR, overall response rate), trajanje remisije (DOR, duration of remission), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival) in celokupno preživetje (OS, overall survival). Mediani čas od vključitve do prejema infuzije je bil 46 dni (od 23 do 127). Po razporedu so prvo presojo stanja bolezni opravili 3 mesece po prejemu infuzije.

Preglednica 8 Študija E2202: Rezultati za oceno učinkovitosti pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma (FL) po dveh ali več linijah zdravljenja

	V študijo vključeni bolniki N=98	EAS* N=94
Stopnja popolnega odziva (CRR)¹ po presoji IRC n/N (%) 95-odstotni IZ	67 (68,4) (58,9, 78,1)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
Celokupna stopnja odziva (ORR)² po presoji IRC n/N (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Trajanje odziva (DOR)³ po presoji IRC	N=84	N=81
mediana (mesece) (95-odstotni IZ)	NMO (20,9, NMO)	NMO (15,6, NMO)
% verjetnosti poteka brez relapsa po 9 mesecih (95-odstotni IZ)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
IZ = interval zaupanja, NMO = ni mogoče oceniti * Bolniki, ki so prejeli infuzijo in so imeli po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC) merljivo bolezen ob izhodišču, so vključeni v analizo učinkovitosti. ¹ Primarni cilj opazovanja je bila stopnja popolnega odziva (CRR) po presoji komisije IRC po luganskih kriterijih za odziv (Cheson 2014), opredeljena pa je bila kot delež preiskovancev, pri katerih je bil najboljši dosežen odziv (BOR) popolni odziv (CR). Bolnik, ki ni prejel infuzije, je bil obravnavan kot neodziven. ² ORR je bil opredeljen kot delež preiskovancev, pri katerih je bil najboljši dosežen skupen odziv (BOR) popolni odziv (CR) ali delni odziv (PR). Bolnik, ki ni prejel infuzije, je bil obravnavan kot neodziven. ³ DOR je bilo opredeljen kot čas od doseženega popolnega ali delnega odziva (od tistega od obeh, ki je bil dosežen prej) do relapsa ali smrti bolnika zaradi folikularnega limfoma.		

Vsi odzivni bolniki so dosegli svoj prvi odziv (popolni ali delni odziv) pri prvi presoji stanja bolezni po prejemu infuzije, kar je po 3 mesecih. Izmed 65 bolnikov, ki so kasneje dosegli popolni odziv (CR), jih je 15 (16 %) sprva doseglo delni odziv (PR). Pri večini bolnikov je do pretvorbe iz delnega v popolni odziv prišlo v 6 mesecih po infuziji. Nobenemu od bolnikov, ki so prejeli infuzijo zdravila Kymriah, niso opravili presaditve v času trajanja odziva (popolnega ali delnega).

Verjetnost, da se pri bolniku odziv ohrani ≥ 9 mesecev (DOR), je znašala 76 % (95-odstotni IZ: 64,9, 84,3), medtem ko je verjetnost, da bolnik, ki je dosegel popolni odziv, ostane v remisiji ≥ 9 mesecev, znašala 87 % (95-odstotni IZ: 75,6, 93,3).

Analiza podatkov po podskupinah je pokazala večinoma enake stopnje popolnega odziva (CRR) po vseh podskupinah, kar vključuje podskupine s povečanim tveganjem na osnovi naslednjih napovednih dejavnikov: visoka ocena FLIPI (CRR 63 %), predhodna presaditev krvotvornih matičnih celic (CRR 66 %), napredovanje bolezni v 24 mesecih (POD24) (CRR 59 %) in dvojna neodzivnost (CRR 66 %).

Posebne skupine bolnikov

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko ugotovili, ali med različnimi podskupinami po starosti obstajajo kakršnekoli razlike glede učinkovitosti in varnosti zdravila, čeprav so bile pri starejših bolnikih, ki so imeli difuzni velikocelični limfom B ali folikularni limfom in so bili stari več kot 65 let, (23 % študijske populacije pri difuznem velikoceličnem limfomu B, oziroma 24,7 % pri folikularnem limfomu) klinične koristi in varnostne izkušnje podobne kot pri splošni populaciji.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kymriah za eno ali več skupin pediatrične populacije v naslednjih pogojih: a) za zdravljenje B-celičnega limfoblastnega limfoma in b) za zdravljenje novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po infuziji zdravila Kymriah pediatričnim in mladim odraslim bolnikom z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije, bolnikom z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B in bolnikom z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma je tisagenlecleucel običajno pokazal hitro začetno ekspanzijo, temu pa je sledil počasnejši bieksponenten upad števila namnoženih celic. Pri metrikah izpostavljenosti *in vivo* (AUC_{0-28d} in C_{max}) je bila pri vseh indikacijah prisotna velika interindividualna variabilnost.

Celična kinetika pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo

Povzetek parametrov celične kinetike tisagenlecleucela pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je podan v preglednici 9 spodaj. Največja ekspanzija (C_{max}) je bila pri bolnikih z odzivom CR/CRi (n=103) približno 1,6-krat večja kot pri bolnikih brez odziva (BO) (n=10), kar so izmerili z metodo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (qPCR). Pri bolnikih brez odziva je do ekspanzije prišlo kasneje in v manjšem obsegu kot pri bolnikih z odzivom CR/CRi.

Preglednica 9 Parametri celične kinetike tisagenlecleucela pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije (študiji B2202 in B2205J)

parameter	statistični parameter za zbirni prikaz	odzivni bolniki (z odzivom CR/CRi) N=105	neodzivni bolniki (BO) N=12
C_{max} (število kopij/ μ g)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	35.300 (154,0), 103	21.900 (80,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (število kopij/ μ g*število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	309.000 (178,1), 103	232.000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
T_{last}	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Celična kinetika pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B

Povzetek parametrov celične kinetike tisagenlecleucela pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B je podan v preglednici 10 spodaj.

Preglednica 10 Parametri celične kinetike tisagenlecleucela pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B

parameter	statistični parameter za zbirni prikaz	odzivni bolniki (s popolnim ali delnim odzivom) N=43	neodzivni bolniki (s stabilnim potekom ali napredovanjem bolezni oz. neznanim statusom odziva) N=72
C_{max} (število kopij/ μg)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	5.840 (254,3), 43	5.460 (326,89), 65
T_{max} (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC_{0-28d} (število kopij/ μg *število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	61.200 (177,7), 40	67.000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T_{last}	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Celična kinetika pri bolnikih s folikularnim limfomom

Povzetek parametrov celične kinetike tisagenlecleucela pri bolnikih s folikularnim limfomom glede na najboljši dosežen skupen odziv (BOR) je podan v preglednici 11 spodaj.

Geometrična sredina vrednosti AUC_{0-28d} je bila pri odzivnih bolnikih 2,9-krat višja kot pri neodzivnih bolnikih, geometrična sredina vrednosti C_{max} pa 2,1-krat višja kot pri neodzivnih bolnikih.

Preglednica 11 Parametri celične kinetike tisagenlecleucela pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma

parameter	statistični parameter za zbirni prikaz	odzivni bolniki (s popolnim ali delnim odzivom) N=81	neodzivni bolniki (s stabilnim potekom ali napredovanjem bolezni) N=12
C_{max} (število kopij/mikrogram)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	6.280 (331), 67	3.000 (1.190), 8
T_{max} (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (število kopij/mikrogram*število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	57.500 (261), 66	20.100 (18.100), 7
$T_{1/2}$ (število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Porazdelitev

Prisotnost tisagenlecleucela v krvi in kostnem mozgu so pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo dokazali še po več kot 2 letih. Tisagenlecleucel se med krvjo in kostnim mozgom porazdeljuje tako, da je po 28 dneh v kostnem mozgu 47,2 % količine, ki je prisotna v krvi, po 3 mesecih se v kostni mozeg porazdeli 68,3 % količine v krvi, po 6 mesecih pa 69 % količine, ki je prisotna v krvi (študiji B2202 in B2205J). Tisagenlecleucel prehaja tudi v cerebrospinalno tekočino, kjer je pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo (študija B2101J) vztrajal tudi do 1 leto.

Pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (študija C2201) so pri bolnikih s popolnim odzivom tisagenlecleucel v periferni krvi našli še po 3 letih, v kostnem mozgu pa po 9 mesecih. Zaradi porazdelitve med krvjo in kostnim mozgom je po 28 dneh v kostnem mozgu skoraj 70 % količine, ki je prisotna v krvi, po 3 mesecih pa 50 % količine v krvi tako pri odzivnih kot pri neodzivnih bolnikih.

Pri odraslih bolnikih s folikularnim limfomom (študija E2202) in popolnim odzivom so našli tisagenlecleucel v periferni krvi še po 18 mesecih, v kostnem mozgu pa po 3 mesecih. Zaradi porazdelitve med krvjo in kostnim mozgom je po 3 mesecih v kostnem mozgu skoraj 54 % količine, ki je prisotna v krvi, tako pri odzivnih kot pri neodzivnih bolnikih.

Izločanje

Profil izločanja zdravila Kymriah vključuje bieksponten upad koncentracije v periferni krvi in kostnem mozgu.

Linearnost/nelinearnost

AUC_{0-28d} in C_{max} nista jasno povezani z velikostjo odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Razsevni diagram parametrov celične kinetike glede na starost (v okviru od 22 do 76 let pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B in v okviru od 29 do 73 let pri bolnikih s folikularnim limfomom) ne kaže pomembne povezanosti parametrov celične kinetike (AUC_{0-28d} in C_{max}) s starostjo.

Spol

Spol ni bil opredeljen kot lastnost, ki bi pomembno vplivala na ekspanzijo tisagenlecleucela pri bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo, z difuznim velikoceličnim limfomom B ali s folikularnim limfomom. V študiji B2202 je bilo med bolniki, ki so prejeli zdravilo Kymriah, 43 % žensk in 57 % moških, v študiji C2201 je bilo med takimi bolniki 38 % žensk in 62 % moških, v študiji E2202 pa 34 % žensk in 66 % moških. Poleg tega so bile v študiji E2202 geometrične sredine parametrov izpostavljenosti pri ženskah višje kot pri moških (geometrična sredina C_{max} je bila 111 % višja, AUC_{0-28d} pa 106 % višja), vendar interpretacija povezanosti obsega ekspanzije s spolom ni enostavna zaradi prekrivanja okvirov vrednosti in velike interindividualne variabilnosti.

Rasa/etnična pripadnost

Na voljo je zelo malo dokazov, da rasa ali etnična pripadnost vplivata na ekspanzijo zdravila Kymriah pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo oziroma pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B ali folikularnim limfomom. V študiji B2202 je bilo 73,4 % belcev, 12,7 % bolnikov azijske rase in 13,9 % bolnikov drugih etničnih pripadnosti. V študiji C2201 je bilo 85 % belcev, 9 % bolnikov azijske rase, 4 % bolnikov črne ali afriško-ameriške rase in 3 bolniki (3 %) neznane rasne pripadnosti. V študiji E2202 je bilo 75 % belcev, 13 % bolnikov azijske rase, 1 % bolnikov črne ali afriško-ameriške rase in 10 % bolnikov neznane rasne pripadnosti.

Telesna masa

Pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo, difuznim velikoceličnim limfomom B ali folikularnim limfomom v okviru razpona telesne mase, pri akutni limfoblastni levkemiji od 14,4 do 137 kg in pri difuznem velikoceličnem limfomu B od 38,4 do 186,7 kg in pri folikularnem limfomu od 44,3 do 127,7 kg, razsevni diagram parametrov celične kinetike, izmerjenih z metodo qPCR, glede na telesno maso ne kaže očitne povezanosti parametrov celične kinetike s telesno maso.

Predhodna presaditev

Predhodna presaditev ni vplivala na ekspanzijo ali obstojnost zdravila Kymriah pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo oziroma pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B in pri odraslih bolnikih s folikularnim limfomom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri predkliničnem ocenjevanju varnosti zdravila Kymriah so iskali odgovore na varnostna vprašanja glede možnosti nenadzorovanega razmnoževanja transduciranih celic T *in vitro* in *in vivo*, pa tudi na vprašanja glede toksičnosti v odvisnosti od odmerka, glede biološke porazdelitve in obstojnosti. Na osnovi teh študij niso odkrili nobenega od navedenih tveganj.

Kancerogenost in mutagenost

Testi genotoksičnosti in študije kancerogenosti pri glodalcih niso primerni za oceno tveganja za insercijsko mutagenezo pri gensko spremenjenih celičnih zdravilih. Drugih primernih živalskih modelov ni na voljo.

V *in vitro* študijah ekspanzije s CAR-pozitivnimi celicami T (z zdravilom Kymriah) zdravih darovalcev in bolnikov niso opazali znakov transformacije in/ali imortalizacije celic T. V *in vivo* raziskavah na imunokompromitiranih miših niso opazali znakov nenormalnega razmnoževanja celic ali znakov klonske ekspanzije celic v obdobju do 7 mesecev, kar je najdaljše obdobje usmerjenega opazovanja pri modelih imunokompromitiranih miši. Genomsko analizo insercijskega mesta lentivirusnega vektorja so opravili na pripravkih zdravila Kymriah, ki so jih pridobili od 14 posameznih darovalcev (12 bolnikov in 2 zdravih prostovoljcev). Pri tem niso opazili znakov za preferenčno integracijo blizu genov, ki bi bili lahko problematični, oziroma znakov za preferenčno razraščanje celic, ki vsebujejo problematična integracijska mesta.

Reproduktivna toksičnost

Predkliničnih študij reproduktivne varnosti niso izvajali, ker ni na voljo primernega živalskega modela.

Študije na mladičih živali

Študij toksičnosti pri mladičih niso izvajali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glukoza
natrijev klorid
raztopina humanega albumina
dekstran 40 za injiciranje
dimetilsulfoksid
natrijev glukonat
natrijev acetat
kalijev klorid
magnezijev klorid
natrijev N-acetiltryptofanat
natrijev kaprilat
aluminij
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

9 mesecev

Zdravilo je treba aplicirati takoj po odmrznitvi. Odmrznjeno zdravilo je treba hraniti pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C), infundirati pa ga je treba v roku 30 minut, kar omogoča ohranjanje kar največje viabilnosti zdravila ob upoštevanju morebitnih prekinitev infundiranja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo je treba shranjevati in transportirati pri temperaturi, ki je nižja od -120 °C, na primer v posodi za kriogeno shranjevanje v parni fazi tekočega dušika.

Za pogoje shranjevanja odmrznjenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Etilen vinil acetatna infuzijska vreča (EVA) s cevnim sistemom iz polivinilklorida (PVC) in interkonektorjem z nastavkom luer z ostro konico in luer-lock zaporko vsebuje bodisi 10–30 ml celične disperzije (50-mililitrske vrečke) ali 30–50 ml celične disperzije (250-mlilitrske vrečke).

Vsaka infuzijska vreča leži v sekundarnem pakirnem ovoju.

En terapevtski odmerek za posameznika obsega 1 ali več infuzijskih vreč.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pregled in odmrzovanje ene ali več infuzijskih vreč

Zdravila ne odmrzujte, dokler ni predvideno za uporabo.

Infuzijsko vrečo je treba med odmrzovanjem namestiti v drugo sterilno vrečo za zaščito vhodov pred kontaminacijo in za preprečitev polivanja v primeru malo verjetne možnosti, da vreča pušča. Zdravilo Kymriah je treba odmrzovati pri 37 °C bodisi v vodni kopeli ali s suhim odmrzovanjem tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnih delcev ledu. Infuzijsko vrečo je treba takoj vzeti iz naprave za odmrzovanje in jo do infundiranja shranjevati pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C) . Če je za en terapevtski odmerek potrebna več kot ena infuzijska vreča, je treba z odmrzovanjem druge infuzijske vreče počakati, dokler bolniku ne steče celotna vsebina predhodne infuzijske vreče.

Manipulacija zdravila Kymriah ni dovoljena. Zdravila Kymriah se na primer pred infundiranjem ne sme oprati (centrifugirati in resuspendirati v novem mediju).

Pred odmrzovanjem je treba preveriti, da infuzijske vreče (ena ali več) niso nikjer raztrgane ali počene. Če je infuzijska vreča opazno poškodovana ali pušča, se je ne sme uporabiti za infuzijo. Treba jo je zavreči v skladu z lokalnimi predpisi glede ravnanja z biološkimi odpadki (glejte poglavje 4.2).

Previdnostni ukrepi pri transportu in odstranjevanju zdravila

Zdravilo Kymriah je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

Zdravilo Kymriah vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice. Pri obravnavi neuporabljenega zdravila ali odpadnega materiala je treba upoštevati lokalne smernice o ravnanju z biološkimi odpadki. Z vsemi snovmi in predmeti, ki so bili v stiku z zdravilom Kymriah, (s trdnimi in tekočimi odpadki) je treba ravnati v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z biološkimi odpadki.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1297/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

23. avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Združene države Amerike

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Bistveni elementi:

Dostopnost tocilizumaba in usposobljenost centra za zdravljenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da so bolnišnice in pridruženi centri za zdravljenje, v katerih dajejo zdravilo Kymriah, usposobljeni v skladu s sprejetim programom nadzorovanega dostopa, in sicer mora:

- zagotoviti, da je pred prejemom infuzije zdravila Kymriah v centru za zdravljenje za takojšnjo uporabo na voljo en odmerek tocilizumaba na bolnika. Center za zdravljenje mora imeti urejeno možnost dostopa do dodatnega odmerka tocilizumaba v roku 8 ur od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da so v centru za zdravljenje namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov.
- zagotoviti, da so zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnika, opravili izobraževalni program.

Izobraževalni program

Pred prihodom zdravila Kymriah na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Kymriah na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali, razdeljevali in aplicirali zdravilo Kymriah, prejmejo gradiva z napotki:

- ki bodo olajšali prepoznavanje sindroma sproščanja citokinov in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- ki bodo olajšali ustrezno ukrepanje v primeru sindroma sproščanja citokinov in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- za zagotavljanje ustreznega spremljanja sindroma sproščanja citokinov in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- ki bodo olajšali posredovanje vseh pomembnih informacij bolnikom,
- za zagotavljanje ustreznega in pravilnega poročanja neželenih učinkov,
- za zagotavljanje posredovanja podrobnih navodil glede postopka odmrzovanja,
- za zagotavljanje, da je pred začetkom zdravljenja posameznega bolnika v centru za zdravljenje na razpolago tocilizumab za vsakega bolnika in za zagotavljanje razpoložljivosti ustreznih drugih ukrepov za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov v izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue).

Izobraževalni program za bolnike

Bolnike je treba obvestiti in jim razložiti:

- o tveganju za razvoj sindroma sproščanja citokinov in resnih nevroloških neželenih učinkov pri uporabi zdravila Kymriah,
- da morajo svojega lečečega zdravnika takoj obvestiti o simptomih, ki se pojavijo,
- da morajo najmanj 4 tedne po prejemu infuzije zdravila Kymriah, ostati v bližini centra, kjer so prejeli zdravilo Kymriah,
- da morajo imeti opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za nadaljnjo opredelitev varnosti zdravila Kymriah – vključno z dolgoročno varnostjo, mora predlagatelj izvesti študijo in predložiti rezultate na osnovi podatkov iz registra bolezni pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo oziroma z difuznim velikoceličnim limfomom B.	Poročila o poteku: letno varnostno poročilo in 5-letna vmesna poročila Končno poročilo z rezultati študije: december 2038
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za dodatno vrednotenje učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Kymriah pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo, ki so stari manj kot 3 leta, mora predlagatelj izvesti študijo in predložiti rezultate na osnovi podatkov iz registra bolezni pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo.	Poročila o poteku: vključena kot del letnih poročil neintervencijske študije (PASS) Končno poročilo: december 2023
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za dodatno vrednotenje učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Kymriah pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B mora predlagatelj izvesti študijo in predložiti rezultate prospektivne observacijske študije pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B na osnovi podatkov iz registra izidov za oceno učinkovitosti v skladu s študijo C2201, vključno s podatki o časovnem poteku pri izdelovanju zdravila (<i>manufacturing turnaround time</i>), kar pomeni o času od zadnjega recidiva ali potrjenega statusa neodzivnosti, času od odločitve za zdravljenje in času od levkaferenze do infundiranja zdravila.	junij 2022
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za dodatno opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Kymriah pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B mora predlagatelj predložiti končno poročilo klinične študije, vključno s podatki 5-letnega spremljanja bolnikov iz študije C2201.	Končno poročilo klinične študije: avgust 2023
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za dodatno opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Kymriah pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B mora predlagatelj predložiti rezultate študije CCTL019H2301 – odprte študije faze III za primerjavo uporabe zdravila Kymriah s standardno oskrbo pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko agresivnega ne-Hodgkinovega limfoma B.	junij 2022

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA INFUZIJSKE VREČKE

1. IME ZDRAVILA

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celic disperzija za infundiranje
tisagenlecleucel (CAR-pozitivne viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne humane celice T, ki so *ex vivo* gensko spremenjene s pomočjo lentivirusnega vektorja, tako da kodirajo himerni antigenski receptor (CAR - chimeric antigen receptor), ki deluje proti antigenu CD19.

Vsebuje $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih celic T.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje še: glukozo, natrijev klorid, raztopino humanega albumina, dekstran 40 za injiciranje, dimetilsulfoksid, natrijev glukonat, natrijev acetat, kalijev klorid, magnezijev klorid, natrijev N-acetiltriptofanat, natrijev kaprilat, aluminij, vodo za injekcije. Za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje
10 ml - 50 ml na infuzijsko vrečko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Ne uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in transportirajte pri temperaturi pod -120 °C; zdravila ne odmrzujte, dokler ni predvideno za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Vsebuje gensko spremenjene celice.
Zavržite v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z biološkimi odpadki.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Ime in priimek:
Datum rojstva: {DD MMM LLLL}
Aph ID/DIN:
Serija:
Infuzijska vrečka x

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: informacije za bolnika ali negovalca

Kymriah $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 celic disperzija za infundiranje tisagenlecleucel (CAR-pozitivne viabilne celice T)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila (ali preden zdravilo prejme vaš otrok) natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo izročil Opozorilno kartico za bolnika. Kartico skrbno preberite in upoštevajte navodila na njej.
- Opozorilno kartico za bolnika pokažite zdravniku ali medicinski sestri pri vsakem pregledu in vsakokrat, ko morate v bolnišnico.
- Informacije v tem navodilu za uporabo so namenjene vam ali vašemu otroku, vendar nadaljnje besedilo vsebuje samo obliko, ki se nanaša na "vas".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kymriah in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Kymriah
3. Kako dajemo zdravilo Kymriah
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kymriah
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kymriah in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Kymriah

Zdravilo Kymriah, imenovano tudi tisagenlecleucel, je narejeno iz nekaterih vaših lastnih celic, in sicer iz levkocitov, ki jih imenujemo limfociti T ali celice T. Celice T so pomembne za normalno delovanje imunskega sistema (obrambnega sistema v telesu).

Kako deluje zdravilo Kymriah?

Za izdelavo zdravila Kymriah odvzamejo celice T iz vaše krvi in vanje vstavijo nov gen, zaradi katerega se potem lahko usmerijo proti tumorskim celicam v vašem telesu. Ko vam zdravilo Kymriah infundirajo v kri, spremenjene celice T poiščejo in ubijajo rakave celice.

Za kaj uporabljamo zdravilo Kymriah

Zdravilo Kymriah uporabljamo za zdravljenje:

- **B-celične akutne limfoblastne levkemije (B-celične ALL)** - vrste raka, ki prizadene nekatere druge vrste levkocitov. Zdravilo je mogoče uporabljati pri otrocih in mladih odraslih, ki so stari do vključno 25 let in imajo to vrsto raka.
- **difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma)** - vrste raka, ki prizadene nekatere vrste levkocitov, večinoma v bezgavkah. Zdravilo je mogoče uporabljati pri odraslih, ki so stari 18 let ali več in imajo to vrsto raka.
- **folikularnega limfoma (FL)** - vrste raka, ki prizadene nekatere vrste levkocitov, imenovanih limfociti, večinoma v bezgavkah. Zdravilo je mogoče uporabljati pri odraslih, ki so stari 18 let ali več in imajo to vrsto raka.

Če imate kakršna koli vprašanja glede tega, kako zdravilo Kymriah deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Kymriah

Zdravila Kymriah ne smete prejeti:

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če domnevate, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Kymriah je izdelano iz vaših lastnih levkocitov in ga smete prejeti samo vi.

Preden prejmete zdravilo Kymriah, morate povedati zdravniku:

- če ste imeli v zadnjih 4 mesecih presaditev krvotvornih matičnih celic. Zdravnik bo preveril, ali so pri vas prisotni znaki ali simptomi reakcije presadka proti gostitelju. Do tega pride, če presajene celice napadajo vaše telo in povzročajo simptome, kot so izpuščaji, občutek slabosti, bruhanje, diareja in krvavo blato.
 - če imate kakršne koli težave s pljuči, srcem ali krvnim tlakom (zvišanim ali znižanim);
 - če opazite simptome poslabšanja vašega raka. Če imate levkemijo, so to lahko zvišana telesna temperatura, občutek šibkosti, krvavitve dlesni, pojavljanje podplutb. Če imate limfom, so to lahko nepojasnjena zvišana telesna temperatura, občutek šibkosti, nočno znojenje in nenadno hujšanje.
 - če prebolevate okužbo. Okužbo je treba pozdraviti, preden prejmete infuzijo zdravila Kymriah.
 - če ste imeli kadar koli hepatitis B, hepatitis C ali okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV);
 - če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev (glejte poglavji "Nosečnost in dojenje" ter "Kontracepcija pri ženskah in moških" spodaj);
 - če ste bili v predhodnih 6 tednih cepljeni ali načrtujete cepljenje v naslednjih nekaj mesecih.
- Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste povsem prepričani), se pogovorite z zdravnikom, preden vam bodo dali zdravilo Kymriah.

Preiskave in pregledi

Predn boste prejeli zdravilo Kymriah, bo zdravnik:

- pregledal vaša pljuča in srce ter vam izmeril krvni tlak,
- pregledal, ali imate znake okužbe, in v primeru okužbe poskrbel za zdravljenje, preden vam bo dal zdravilo Kymriah,
- preveril, ali se vaš limfom ali levkemija poslabšuje,
- pregledal, ali imate katerega od znakov reakcije presadka proti gostitelju, do katere lahko pride po presaditvi,
- pregledal, koliko sečne kisline in rakavih celic je v vaši krvi, s čimer bo ocenil, ali ste nagnjeni k razvoju zapleta, ki ga imenujemo sindrom tumorske lize. Morda boste prejeli zdravila za preprečevanje tega zapleta.
- pregledal, ali ste okuženi z virusom hepatitisa B, virusom hepatitisa C ali virusom HIV.

Po prejemu zdravila Kymriah

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite karkoli od naslednjega:

- zvišano telesno temperaturo, ki je lahko simptom v primeru okužbe. Zdravnik bo redno pregledoval število vaših krvnih celic, ker se lahko zgodi, da se zmanjša število krvnih celic in koncentracije drugih sestavin krvi.
- 3 do 4 tedne po prejemu zdravila Kymriah si morate dvakrat na dan izmeriti telesno temperaturo in če se vam telesna temperatura zviša, pojdite takoj k zdravniku.
- izjemno utrujenost, šibkost in zadihanost, kar so lahko simptomi zmanjšanega števila eritrocitov,
- krvavitve ali nepričakovano pojavljanje podplutb, kar sta lahko simptoma zmanjšanega števila krvnih ploščic, ki jih imenujemo trombociti.

Lahko pride do vpliva na rezultate nekaterih testov za določanje prisotnosti virusa HIV – o tem se lahko pozanimate pri svojem zdravniku.

Zdravnik vam bo po prejemu zdravila Kymriah redno pregledoval število krvnih celic, saj lahko pride do zmanjšanja števila krvnih celic in vrednosti drugih sestavin krvi.

Ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic.

Otroci in mladostniki

- Pri pediatričnih bolnikih, ki so imeli B-celično akutno limfoblastno levkemijo in so bili stari manj kot 3 leta, niso izvajali formalnih študij.
- Zdravila Kymriah se za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B ali folikularnega limfoma ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, ker zdravila Kymriah pri tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Kymriah

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, kar vključuje tudi zdravila, ki jih dobite brez zdravniškega recepta. To je pomembno zato, ker druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Kymriah.

Zlasti je pomembno, da ne prejmete določenih cepiv, ki jih imenujemo živa cepiva:

- v obdobju 6 tednov pred prejmem kratkega kemoterapevtskega zdravljenja, ki ga imenujemo limfodeplecijska kemoterapija, s katerim pripravimo vaše telo na prejem celic zdravila Kymriah,
- med zdravljenjem z zdravilom Kymriah,
- po zdravljenju v času okrevanja imunskega sistema.

Če potrebujete katerokoli cepljenje, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Preden prejmete zdravilo Kymriah, morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če jemljete kakršnakoli zdravila, ki zavirajo delovanje imunskega sistema, kot so kortikosteroidi, ker ta zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Kymriah.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom preden prejmete to zdravilo. To je potrebno zato, ker ne vemo, kakšne učinke ima zdravilo Kymriah pri nosečnicah in ženskah, ki dojijo, in bi morda lahko škodovalo nerojenemu, novorojenemu ali dojenemu otroku.

- Če po zdravljenju z zdravilom Kymriah zanosite ali menite, da ste morda noseči, se takoj pogovorite s svojim zdravnikom.
- Pred začetkom zdravljenja boste opravili nosečnostni test. Zdravilo Kymriah smete prejeti samo v primeru rezultata, ki kaže, da niste noseči.

Kontracepcija pri ženskah in moških

Če ste prejeli zdravilo Kymriah, se o nosečnosti pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite, ne upravljajte strojev in ne izvajajte dejavnosti, pri katerih morate biti pozorni. Zdravilo Kymriah lahko v obdobju 8 tednov po prejemu infuzije povzroča težave, kot so stanja spremenjene ali zmanjšane zavesti, zmedenost ali napad s krči (konvulzije).

Zdravilo Kymriah vsebuje natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) in dekstran 40.

To zdravilo vsebuje 24,3 do 121,5 mg natrija na odmerek. To je enako 1 do 6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe, ki znaša 2 g. Med infundiranjem zdravila vas morajo skrbno opazovati.

3. Kako dajemo zdravilo Kymriah

Zdravilo Kymriah vam bo v vsakem primeru dal zdravnik v usposobljenem centru za zdravljenje.

Zdravilo Kymriah vsebuje humane krvne celice. Zdravnik bo pri rokovanju z zdravilom Kymriah zato upošteval ustrezne previdnostne ukrepe (uporabo rokavic in zaščitnih očal) za preprečevanje morebitnega prenosa infekcijskih bolezni.

Odvzem krvi za izdelavo zdravila Kymriah

Zdravilo Kymriah je izdelano iz vaših lastnih levkocitov.

- Zdravnik vam bo skozi kateter, ki bo vstavljen v vašo veno, odvzel nekaj krvi (postopek imenujemo levkafereza). Iz krvi bodo izločili nekatere izmed vaših levkocitov, preostalo kri pa vam bodo vrnili v veno. Ta postopek lahko traja 3 do 6 ur in ga je v nekaterih primerih treba ponoviti.
- Vaše levkocite bodo nato zamrznili in jih poslali v postopek za izdelavo zdravila Kymriah. Izdelovanje zdravila Kymriah lahko traja različno dolgo, običajno traja približno 3 do 4 tedne.
- Kymriah je zdravilo, ki ga izdelajo posebej za vas. Obstajajo okoliščine, v katerih ni mogoče uspešno izdelati zdravila Kymriah in ga dati bolniku. V nekaterih primerih obstaja možnost za ponoven poskus izdelave zdravila.

Preden boste prejeli zdravilo Kymriah, vam bo zdravnik nekaj dni dajal limfodeplecijsko kemoterapijo (vrsta zdravljenja za zmanjševanje števila limfocitov), s katerimi bo vaše telo ustrezno pripravil.

Zdravljenje raka v času izdelovanja zdravila Kymriah

V času, ko čakate na izdelavo zdravila Kymriah, se vaš limfom ali levkemija lahko poslabša in zdravnik se lahko odloči za dodatno zdravljenje (ki ga imenujemo "premostitveno zdravljenje"), s katerim želi stabilizirati raka z zaviranjem razvoja novih rakavih celic. To zdravljenje lahko povzroča neželene učinke, ki so lahko hudi ali življenjsko nevarni. Zdravnik vam bo pojasnil, katere neželene učinke lahko povzroča to zdravljenje.

Zdravila, ki jih boste prejeli tik pred zdravljenjem z zdravilom Kymriah

V času 30 do 60 minut pred prejemom zdravila Kymriah vam bodo verjetno dali še druga zdravila, ki lahko pomagajo preprečevati infuzijsko reakcijo in vročino. Med temi drugimi zdravili sta lahko:

- paracetamol
- antihistaminik, kot je difenhidramin.

Kako boste prejeli zdravilo Kymriah

- Zdravnik bo preveril, ali se osnovni identifikacijski podatki na infuzijski vreči z zdravilom Kymriah ujemajo z vašimi podatki.
- Zdravnik vam bo dal zdravilo Kymriah z infuzijo, kar pomeni, da vam bo zdravilo skozi cevko teklo v žilo, kar običajno traja manj kot 1 uro. Med infundiranjem vas bo zdravnik opazoval in preverjal, ali imate težave z dihanjem in ali ste omotični (kar sta lahko simptoma alergijske reakcije).
- Zdravilo Kymriah je namenjeno enkratnemu zdravljenju.

Po prejemu zdravila Kymriah

- Poskrbite, da najmanj 4 tedne po tem, ko boste prejeli zdravilo Kymriah, ne boste potovali daleč od bolnišnice, kjer boste prejeli zdravilo (ostati morate v bližini, tako da se lahko v 2 urah vrnete na to mesto). Zdravnik vam bo priporočil, da najmanj 10 dni vsakodnevno prihajate v bolnišnico na pregled, poleg tega pa bo razmislil, ali bi bilo pri vas potrebno, da bi vas za prvih 10 dni po infuziji sprejeli v bolnišnico. To je potrebno zato, da vaš zdravnik lahko spremlja, ali zdravljenje deluje, in vam pomaga, če pride do neželenih učinkov.

Če ne uspete priti na dogovorjeni obisk, čimprej pokličite zdravnika oziroma v bolnišnico in se dogovorite za nov datum.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če po prejemu infuzije zdravila Kymriah opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov. Običajno se pojavijo v prvih 8 tednih po prejemu infuzije, lahko pa tudi kasneje.

Zelo pogosti: lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov

- visoka vročina in mrazenje sta lahko simptoma resnega stanja, ki ga imenujemo sindrom sproščanja citokinov in je lahko življenjsko nevarno ali se konča s smrtjo. Drugi znaki sindroma sproščanja citokinov so oteženo dihanje, siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, izguba apetita, utrujenost, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, otekanje, nizek krvni tlak, hiter srčni utrip, glavobol, srčno popuščanje, odpoved pljuč in ledvic ter okvara jeter. Ti simptomi se skoraj vedno pojavijo v prvih 14 dneh po prejemu infuzije zdravila.
- težave, kot so motnje mišljenja, stanje zmanjšane zavesti, izguba stika z resničnostjo, zmedenost, agitacija (huda tesnoba in nemir), napad s krči, oteženo govorjenje in razumevanje govorjene besede, težave s hojo, kar so lahko simptomi stanja, ki ga imenujemo sindrom nevrotoksičnosti, povzročene z imunskimi efektorskimi celicami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome ICANS);
- občutek toplote, zvišana telesna temperatura, mrazenje ali drgetanje, vnetje grla ali žrela ali drobne razjede v ustih - to so lahko znaki okužbe. Nekatere okužbe so lahko življenjsko nevarne ali se končajo s smrtjo.

Pogosti: lahko prizadenejo največ 1 od 10 bolnikov

- hiter razpad tumorskih celic s sproščanjem njihove vsebine v krvni obtok, kar lahko vpliva na delovanje raznih organov, zlasti ledvic, srca in živčevja (sindrom tumorske lize).

Drugi možni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki so naštetih spodaj. Če ti neželeni učinki postanejo hudi ali resni, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti: lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov

- bleda koža, občutek šibkosti, zadihanost zaradi zmanjšane števila eritrocitov ali znižane vrednosti hemoglobina,
- obilne ali dolgotrajne krvavitve ali pojavljanje podplutb zaradi zmanjšane števila trombocitov,
- zvišana telesna temperatura z nevarno zmanjšanim številom levkocitov,
- povečana nevarnost okužbe zaradi nenormalno majhnega števila levkocitov,
- pogoste in trdovratne okužbe zaradi zmanjšane količine protiteles v krvi,
- šibkost, motnje srčnega ritma zaradi nenormalno nizkih vrednosti elektrolitov v krvi, kar vključuje nizke vrednosti fosfatov, kalija, magnezija,
- zvišane vrednosti jetrnih encimov ali kreatinina v krvi, kar pomeni, da vam jetra ali ledvice ne delujejo normalno,
- hitro ali neredno bitje srca,
- zadihanost, povečan napor pri dihanju, hitro dihanje, zastajanje tekočine v pljučih,
- kašelj,
- bolečine v trebuhu, obstipacija (zaprtje),
- bolečine v kosteh in hrbtu,
- kožni izpuščaji,
- otekanje gležnjev, okončin in obraza.

Pogosti: lahko prizadenejo največ 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, povečana jetra, rumeno obarvana koža in oči, zmanjšano število krvnih celic zaradi močne aktivacije imunskega sistema,
- omotičnost ali izguba zavesti, vročinski oblivi, izpuščaj, srbenje, zvišana telesna temperatura, zadihanost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, diareja zaradi reakcije na infuzijo,
- izpuščaj, siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, tudi krvavo blato (kar so lahko simptomi reakcije presadka proti gostitelju, kar pomeni, da celice presadka napadajo vaše celice),
- bolečine v sklepih zaradi visoke vrednosti sečne kisline,
- nenormalni izvidi krvnih preiskav (zvišane vrednosti: fosforja, kalija, kalcija, magnezija in natrija, encima z imenom alkalna fosfataza, s pomočjo katerega ugotavljamo težave z jetri, fibrinskega d-dimera, feritina v serumu; znižane vrednosti: beljakovine v krvi, ki jo imenujemo albumin, natrija),
- konvulzije, napadi s krči,
- mišični spazmi/krči zaradi nenormalno nizkih vrednosti elektrolitov v krvi, kar vključuje kalcij,
- nehoteni ali neobvladljivi gibi,
- nehoteno tresenje celega telesa, težave pri pisanju, težave pri izražanju misli z besedami, motnje pozornosti, zaspanost,
- mravljinčenje ali odrevenelost, oteženo izvajanje gibov zaradi okvare živca,
- poslabšanje vida,
- žeja,
- hujšanje,
- bolečina povezana z živci (nevralgija),
- anksioznost (tesnoba), razdražljivost,
- huda oblika stanja zmedenosti,
- težave s spanjem,
- zadihanost, oteženo dihanje v ležečem položaju, otekanje stopal ali celih nog (kar so lahko simptomi srčnega popuščanja), prenehanje bitja srca,
- otekanje in bolečine zaradi krvnih strdkov,
- otekanje zaradi prepuščanja tekočine iz krvnih žil v okolno tkivo,
- zvišan krvni tlak
- napihnjenost trebuha in neprijeten občutek v trebuhu (abdominalna distenzija), zaradi zastajanja tekočine v trebuhu,
- suha usta, vnetje v ustih, krvavitev v ustih, vnetje dlesni,
- rumeno obarvanje kože in oči zaradi nenormalno visokih vrednosti bilirubina v krvi,
- srbenje,
- prekomerno znojenje, nočno znojenje,
- gripi podobna bolezen,
- odpoved delovanja več organov.

Občasni: lahko prizadenejo največ 1 od 100 oseb

- šibkost ali ohromelost okončin ali obraza, oteženo govorjenje (kar so lahko simptomi možganske kapi zaradi zmanjšane preskrbe s krvjo),
- vroča ali na hitro pordela koža,
- kašelj z izkašljevanjem sluzi ali v nekaterih primerih krvi, zvišana telesna temperatura, zadihanost ali oteženo dihanje,
- težave z nadzorovanjem gibanja.

Pogostnost neznan: je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- oteženo dihanje ali omotičnost (kar sta lahko simptoma alergijske reakcije),
- šibkost ali odrevenelost v rokah ali nogah, poslabšanje ali izguba vida, trdovratne in nerazumne misli, ki jih drugi ljudje nimajo, glavobol, motnje spomina ali mišljenja, neobičajno vedenje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kymriah

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki infuzijske vreče poleg oznake EXP.

Shranjujte in transportirajte pri temperaturi, ki je nižja od -120 °C. Zdravila ne odmrzujte, dokler ni predvideno za uporabo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je infuzijska vreča poškodovana ali pušča.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene krvne celice. Pri obravnavi neuporabljenega zdravila ali odpadnega materiala je treba upoštevati lokalne smernice o ravnanju z biološkimi odpadki.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kymriah

- Učinkovina zdravila Kymriah se imenuje tisagenlecleucel. Ena infuzijska vreča zdravila Kymriah vsebuje celično disperzijo tisagenlecleucela z določeno za serijo specifično koncentracijo avtolognih celic T, ki so gensko spremenjene tako, da izražajo himerni antigenski receptor proti antigenu CD19 (CAR-pozitivne viabilne celice T). 1 ali več infuzijskih vreč vsebuje skupno $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T.
- Druge sestavine zdravila so glukoza, natrijev klorid, raztopina humanega albumina, dekstran 40 za injiciranje, dimetilsulfoksid, natrijev glukonat, natrijev acetat, kalijev klorid, magnezijev klorid, natrijev N-acetiltriptofanat, natrijev kaprilat, aluminij, voda za injekcije. Glejte poglavje 2, "Zdravilo Kymriah vsebuje natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) in dekstran 40".

Izgled zdravila Kymriah in vsebina pakiranja

Zdravilo Kymriah je celična disperzija za infundiranje. Na voljo je v infuzijski vreči, ki vsebuje motno do bistro, brezbarvno do rahlo rumenkasto celično disperzijo. Ena infuzijska vreča vsebuje 10 ml do 50 ml disperzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pripravljanje infuzijske vreče

Odmrzovanje zdravila Kymriah je treba časovno uskladiti z infundiranjem. Čas infundiranja je treba določiti vnaprej in začetek infundiranja prilagoditi odmrzovanju, tako da je zdravilo Kymriah pripravljeno za infundiranje istočasno kot prejemnik. Ko je zdravilo Kymriah odmrznjeno in doseže sobno temperaturo (20 °C-25 °C), ga je treba infundirati v roku 30 minut, kar omogoča ohranjanje kar največje viabilnosti zdravila ob upoštevanju morebitnih prekinitev infundiranja.

Infuzijsko vrečo je treba med odmrzovanjem namestiti v drugo sterilno vrečo za zaščito vhodov pred kontaminacijo in za preprečitev polivanja v primeru malo verjetne možnosti, da vreča pušča. Zdravilo Kymriah je treba odmrzovati pri 37 °C bodisi v vodni kopeli ali s suhim odmrzovanjem tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnih delcev ledu. Infuzijsko vrečo je treba takoj vzeti iz naprave za odmrzovanje in jo do infundiranja shranjevati pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C). Če je za en terapevtski odmerek potrebna več kot ena infuzijska vreča (glejte analizni certifikat za informacijo o številu vreč, ki predstavljajo en odmerek), z odmrzovanjem druge infuzijske vreče počakajte, dokler bolniku ne steče celotna vsebina predhodne infuzijske vreče.

Manipulacija zdravila Kymriah ni dovoljena. Zdravila Kymriah se na primer pred infundiranjem ne sme oprati (centrifugirati in resuspendirati v novem mediju).

Pred odmrzovanjem je treba preveriti, da infuzijske vreče (ena ali več) niso nikjer raztrgane ali počene. Če je infuzijska vreča z zdravilom Kymriah opazno poškodovana ali pušča, se je ne sme uporabiti za infuzijo. Treba jo je zavreči v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z biološkimi odpadki.

Apliciranje zdravila

Intravensko infuzijo zdravila Kymriah mora aplicirati zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z imunosuprimiranimi bolniki in je pripravljen na ukrepanje v primeru anafilaksije. Pred vzpostavitvijo infuzije in v času okrevanja po infuziji mora biti za vsakega bolnika na voljo en odmerek tocilizumaba in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Bolnišnice morajo imeti urejeno možnost dostopa do dodatnih odmerkov tocilizumaba v roku 8 ur. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), je treba zagotoviti, da so v centru za zdravljenje na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov.

Bolnikova identiteta se mora ujemati z identifikacijskimi podatki bolnika na infuzijski vreči. Zdravilo Kymriah je namenjeno samo za avtologno uporabo. Zdravilo Kymriah je treba aplicirati z intravensko infuzijo s pomočjo intravenskega sistema za infundiranje, ki ne vsebuje lateksa, brez filtra za odstranjevanje levkocitov, s hitrostjo infundiranja približno 10 do 20 ml na minuto s težnostnim pretokom. Infundirati je treba celotno vsebino vseh infuzijskih vreč. Za vzpostavljanje pretoka v infuzijskem sistemu pred začetkom infundiranja in za izpiranje po zaključenem infundiranju je treba uporabiti sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Ko bolniku steče celotna količina zdravila Kymriah, je treba infuzijsko vrečo s povratnim pretokom izprati z 10 do 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, kar bolniku zagotavlja, da z infuzijo prejme kar največje možno število celic.

Previdnostni ukrepi pred rokoivanjem z zdravilom oziroma apliciranjem zdravila Kymriah
Zdravilo Kymriah vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice. Pri odstranjevanju je treba upoštevati lokalne smernice o ravnanju z biološkimi odpadki.

Z vsemi snovmi in predmeti, ki so bili v stiku z zdravilom Kymriah (s trdnimi in tekočimi odpadki), je treba ravnati kot s potencialno kužnimi odpadki in jih kot take tudi zavreči v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z biološkimi odpadki.

Zdravilo Kymriah je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

Zdravilo Kymriah je pripravljeno iz avtologne bolnikove krvi in pridobljeno z levkaferozo. Rokovanje z bolnikovim levkaferoznim materialom in zdravilom Kymriah lahko za zdravstvene delavce predstavlja tveganje za prenos infektivnih virusov, zato morajo zdravstveni delavci pri rokoivanju z levkaferoznim materialom in zdravilom Kymriah upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za preprečevanje možnosti prenosa infekcijskih bolezni (uporabo rokavic in zaščitnih očal).

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM TER ZAHTEVKU ZA ENOLETNO TRŽNO ZAŠČITO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.