

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Kymriah (tisageenlekleutseel) on geneetiliselt muundatud autoloogne rakupõhine ravim, mis sisaldab T-rakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud, kasutades anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (*chimeric antigen receptor*, CAR) ekspresseerivat lentiviirusvektorit, mis koosneb närilise anti-CD19 üheaahelalisest varieeruvast fragmendist (scFv), mis on liidetud inimese CD8 ja transmembraanse regiooni kaudu inimese 4-1BB (CD137) intratsellulaarse signaaliraja kostimuleeriva domeeni ja CD3-dzeeta signaliseeriva domeeniga.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks Kymriahi patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas kontsentratsioonis tisageenlekleutseeli autoloogseid T-rakke, mida on geneetiliselt muundatud anti-CD19 kimäärse antigeenireseptori (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) ekspresseerimiseks. Ravim on pakendatud ühte või mitmesse infusioonikotti, mis sisaldavad kokku rakudispersioonis $1,2 \times 10^6$ kuni 6×10^8 CAR-positiivset elujõulist T-rakku, mis on suspendeeritud külmsäilituslahuses.

Rakuline koostis ja lõplik rakkude arv erineb individuaalsete patsiendipartiide vahel. Lisaks T-rakkudele võib leiduda ka loomulikke tapjarakke ehk NK-rakke (*natural killer cells*, *NK-cells*).

Üks infusioonikott sisaldab 10...30 ml või 30...50 ml rakudispersiooni.

Ravimi kvantitatiivne teave, sealhulgas manustatavate infusioonikottide arv (vt lõik 6), on esitatud ravimiga kaasas olevates partiispetsiifilistes dokumentides.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 2,43 mg naatriumi ühes ml-s ja 24,3 kuni 121,5 mg naatriumi ühes annuses. Üks kott sisaldab ka 11 mg dekstraan 40 ja 82,5 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ühes ml-s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon

Värvitu kuni kergelt kollakas dispersioon

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kymriah on näidustatud:

- refraktaarse, siirdamisjärgselt retsidiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia raviks lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat (kaasa arvatud);
- retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi;
- retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarlümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kymriahit peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses. Ravi peab alustama sellise tervishoiutöötaja juhendamisel ja jälgimisel, kellel on hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate ravikogemus ning kes on saanud selle ravimi manustamise ja patsientide haldamise väljaõppe.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi korral peab iga patsiendi jaoks enne infusiooni olema kättesaadavad vähemalt üks annus totalsilizumabi ja erakorralise ravi varustus. Ravikeskusele peavad totalsilizumabi lisaannused olema kättesaadavad 8 tunni jooksul. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad enne infusiooni olema tagatud totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Kymriahi tootmine ja väljastamine võtab tavaliselt aega ligikaudu 3...4 nädalat.

Annustamine

Kymriah on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest annusest infusioonina, mis sisaldab CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke infusioonidispersioonis ühes või mitmes infusioonikotis.

Annus B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel

CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude kontsentratsioon sõltub näidustusest ja patsiendi kehakaalust.

- Patsientidel kehakaaluga 50 kg ja vähem: annus on vahemikus $0,2...5 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku kehakaalu kg kohta.
- Patsientidel kehakaaluga üle 50 kg: annus on vahemikus $0,1...2,5 \times 10^8$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku (ei põhine kehakaalul).

Annus difuusse B-suurrakklümfoomiga ja follikulaarlümfoomiga täiskasvanud patsientidel

- Annus on vahemikus $0,6...6 \times 10^8$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku (ei põhine kehakaalul).

Vt annuse lisateavet kaasasolevatest partiispetsiifilistest dokumentidest.

Eelravi (lümfotsüütide arvu vähendav keemiaravi)

Tuleb olla kindel, et Kymriah on enne lümfotsüüte vähendava režiimiga alustamist kättesaadav. B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia ja difuusse B-suurrakklümfoomi puhul on Kymriahit soovitatav manustada 2...14 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõppu. Follikulaarlümfoomi puhul on Kymriahit soovitatav manustada 2...6 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõppu.

Lümfotsüüte vähendava keemiaravi võib ära jätta, kui patsiendi vere valgeliblede arv on ühe nädala jooksul enne Kymriahi infusiooni ≤ 1000 rakku/ μ l.

Kui lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpu ja infusiooni vaheline aeg on üle 4 nädala ning leukotsüütide arv on >1000 rakku/ μ l, tuleb enne Kymriahi infusiooni manustada uuesti lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia

Soovitav lümfotsüüte vähendava keemiaravi skeem on järgmine:

- fludarabiin (intravenoosselt 30 mg/m^2 ööpäevas 4 päeva jooksul) ja tsüklofosfamiid (intravenoosselt 500 mg/m^2 ööpäevas 2 päeva jooksul, mille manustamist alustatakse koos fludarabiini esimese annusega).

Kui patsiendil on tsüklofosfamiidi kasutamisel varem tekkinud 4. raskusastme hemorraagiline tsüstiit või tekkis kemorefraktaarne seisund vahetult enne lümfotsüüte vähendavat keemiaravi manustatud tsüklofosfamiidi sisaldava ravi suhtes, tuleb kasutada järgmist raviskeemi:

- tsütarabiin (intravenoosselt 500 mg/m^2 ööpäevas 2 päeva jooksul) ja etoposiid (intravenoosselt 150 mg/m^2 ööpäevas 3 päeva jooksul, mille manustamist alustatakse koos tsütarabiini esimese annusega).

Difuusne B-suurrakklümfoom ja follikulaarlümfoom

Soovitav lümfotsüüte vähendava keemiaravi skeem on järgmine:

- fludarabiin (intravenoosselt 25 mg/m^2 ööpäevas 3 päeva jooksul) ja tsüklofosfamiid (intravenoosselt 250 mg/m^2 ööpäevas 3 päeva jooksul, mille manustamist alustatakse koos fludarabiini esimese annusega).

Kui patsiendil on tsüklofosfamiidi kasutamisel varem tekkinud 4. raskusastme hemorraagiline tsüstiit või tekkis kemorefraktaarne seisund vahetult enne lümfotsüüte vähendavat keemiaravi manustatud tsüklofosfamiidi sisaldava ravi suhtes, tuleb kasutada järgmist raviskeemi:

- bendamustiin (intravenoosselt 90 mg/m^2 ööpäevas 2 päeva jooksul).

Premedikatsioon

Et viia võimalikud ägedad infusiooniga seotud reaktsioonid miinimumini, on soovitatav patsientidele manustada paratsetamooli ja difenhüdramiini või mõnda teist H1-antihistamiini premedikatsiooniks ligikaudu 30...60 minutit enne Kymriahi infusiooni. Kortikosteroide ei tohi kasutada, välja arvatud eluohtliku seisundi puhul (vt lõik 4.4).

Infusioonieelne kliiniline hinnang

Kymriahi ravi peab mõnedel riskirühma patsientidel edasi lükkama (vt lõik 4.4).

Infusioonijärgne jälgimine

- Esimesel nädalal pärast infusiooni tuleb patsiente jälgida kahel kuni kolmel korral võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, neuroloogiliste häirete ja teiste mürgistuse nähtude ja sümptomite suhtes.
- Pärast esimest nädalat tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele.
- Arstid peavad kaaluma patsiendi haiglasse jätmist esimeste tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste häirete esimeste nähtude/sümptomite korral.
- Patsiente peab juhendama, et nad jääksid kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse (2-tunnise teekonna piires) lähedusse vähemalt 4 järgnevaks nädalaks pärast infusiooni.

Patsientide erirühmad

Eakad

B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (acute lymphoblastic leukaemia, ALL)

Kymriahi ohutus ja efektiivsus neil patsientidel ei ole tõestatud.

Difuusne B-suurrakk-lümfoom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) ja follikulaar-lümfoom (FL)
Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

B-hepatiidi viiruse (HBV), C-hepatiidi viiruse (HCV) ja inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) suhtes seroposiitvused patsiendid

Puudub kogemus Kymriahi tootmisega patsientidele, kelle test HIV, aktiivse HBV või aktiivse HCV infektsiooni suhtes on positiivne. Nendelt patsientidelt ei võeta leukafereseesi matejali Kymriahi tootmiseks. Enne rakkude kogumist ravimi valmistamiseks tuleb teha HBV, HCV ja HIV skriining vastavalt kliinilisele juhendile.

Lapsed

B-rakuline ALL

Kogemus Kymriahiga lastel vanuses alla 3 aasta on piiratud. Antud hetkel teadaolevad andmed selles vanuserühmas on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

DLBCL

Kymriahi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

FL

Kymriahi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kymriahi manustatakse ainult intravenoosselt.

Ettevalmistus infusiooniks

Kymriah on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Kymriahi infusioonikottidel olevale unikaalsele patsienditeabele ja saatedokumentidele. Manustatavate infusioonikottide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on esitatud partiispetsiifilistel dokumentidel (vt lõik 4.4).

Kymriahi sulatamise ja infusiooni aeg peavad olema koordineeritud (palun vt lõik 6.6).

Manustamine

Kymriahit manustatakse intravenoosse infusioonina lateksivaba infusioonisüsteemi kaudu, mis ei sisalda leukotsüütide filtrit, kiirusega ligikaudu 10...20 ml minutis isevoolu teel.

Kui Kymriahi manustatav maht on ≤ 20 ml, võib alternatiivse manustamismeetodina kasutada intravenoosset boolust.

Kymriahi ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes (vt lõik 4.4).

Arvesse peab võtma lümfootsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

Autoloogne kasutamine

Kymriah on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Kymriahit ei tohi manustada, kui ravimimärgiste teave ja partiispetsiifilised dokumendid ei vasta patsiendi isikule.

Ravi edasilükkamise põhjused

Tisageenlekleutseeli raviga seotud riskide tõttu tuleb infusioon edasi lükata kuni järgmiste seisundite taandumiseni:

- eelnevast keemiaravist allesolevad rasked kõrvaltoimed (eriti kopsu häired, südame häired või hüpotensioon);
- aktiivne raviga mittekontrollitud infektsioon;
- aktiivne krooniline transplantaat-peremehe-vastu haigus (*graft-versus-host disease*, GVHD);
- leukeemia märkimisväärne kliiniline halvenemine või lümfoomi kiire progressioon pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

Nakkusetekitaja ülekandumine

Kuigi Kymriahi on testitud steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad Kymriahi manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Kymriahiga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke. See teave kantakse patsiendi hoiatuskaardile, mis tuleb anda patsiendile pärast ravi.

Aktiivne kesknärvisüsteemi (KNS) leukeemia või lümfoom

Kymriahi kasutamise kogemus patsientidel aktiivse KNS leukeemiaga ja aktiivse KNS lümfoomiga on piiratud. Seetõttu pole Kymriahi riski/kasu suhet nendes rühmades hinnatud.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Kymriahi infusiooni järgselt on sagedasti täheldatud tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS), sealhulgas surmaga lõppevaid või eluohtlikke juhtumeid (vt lõik 4.8). Peaaegu kõikidel juhtudel tekkis CRS B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanutel 1...10 päeva (avaldumise mediaan 3 päeva) pärast Kymriahi infusiooni, DLBCLiga täiskasvanud patsientidel 1...9 päeva (avaldumise mediaan 3 päeva) pärast Kymriahi infusiooni ning FLiga täiskasvanud patsientidel 1...14 päeva (avaldumise mediaan 4 päeva) pärast Kymriahi infusiooni. Mõnel juhul tekkis CRS pärast seda perioodi. Tsütokiinide vabanemise sündroomi taandumise mediaanne aeg oli B-rakulise ALLiga patsientidel 8 päeva, DLBCLiga patsientidel 7 päeva ning FLiga patsientidel 4 päeva.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida CRS-i nähtude või sümptomite suhtes ning patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada nähtude või sümptomite võimalikust hilisest tekkimisest ja anda nendega toimetulekuks juhiseid. CRS-i sümptomite hulka võivad kuuluda kõrge palavik, külmavärinad, lihasvalu, liigesevalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, higistamine, lööve, isutus, väsimus, peavalu, hüpotensioon, hingeldus, tahhüpnöe, hüpoksia ja tahhükardia. Täheldada võib organite düsfunktsiooni, sealhulgas südamepuudulikkust, neerupuudulikkust ja maksakahjustust kaasneva

aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) kõrgeenenud aktiivsusega või tõusnud üldise bilirubiinisaldusega. Mõnel juhul võib CRS-i foonil tekkida dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK) madala fibrinogeeni tasemega, kapillaaride lekke sündroom, makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS) ja hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH).

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel on CRS-i riskitegurid järgmised: suur infusioonieelne kasvajakoomus, kontrollimatu või suurenev kasvajakoomus pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, äge infektsioon ja palaviku või CRS-i varajane teke pärast Kymriahi infusiooni. Leiti, et suur kasvajakoomus enne Kymriahi infusiooni on raske tsütokiinide vabanemise sündroomi riskitegur DLBCLiga täiskasvanud patsientidel.

Enne Kymriahi manustamist B-rakulise ALLiga lastele ja noortele täiskasvanutele tuleb püüda kasvajakoomust kõigiti vähendada ja kontrollida.

Kõigi näidustuste puhul tagada infektsioonide asjakohane profülaktika ja ravi ning kindlustada kõigi olemasolevate infektsioonide täielik paranemine. Infektsioonid võivad tekkida ka tsütokiinide vabanemise sündroomi ajal ja suurendada surmlõppe riski.

Kymriahiga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi

Tsütokiinide vabanemise sündroomi tüsistuste (vt eespool) riski vähendamiseks või nende raviks, võivad Kymriahiga ravitud patsiendid saada interleukiin-6 vastast ravi (nt totsilizumab) kas koos kortikosteroidraviga või ilma. CRS-i ravi võib rakendada kõige uuemate ravijuhiste järgi, sealhulgas kohaliku raviasutuse/akadeemiliste juhiste järgi.

Koha peal peab olema olemas ja kättesaadav manustamiseks enne Kymriahi infusiooni üks annus totsilizumabi patsiendi kohta. Ravikeskusel peab olema ligipääs totsilizumabi täiendavatele annustele 8 tunni jooksul. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamise järgselt jätkub tisageenlekleutseeli levik ja see jääb püsima. Meditsiiniliselt olulise südame düsfunktsiooniga patsiente peab ravima vastavalt kriitilise ravi standarditele ja kaaluda tuleb meetmeid nagu ehkardiograafia. Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistide kasutamine Kymriahiga seotud CRS-i raviks ei ole soovitatav.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Kymriahi manustamisel ilmnevad sagedasti neuroloogilised häired (tuntud ka kui immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* [ICANS]), eriti entsefalopaatia, segadus seisund või deliirium, mis võivad olla rasked või eluohtlikud (vt lõik 4.8). Teised ilmingud olid teadvuse hägustumine, krambihood, afaasia ja kõnehäire. Enamik neuroloogilisi häireid tekkis 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni ja need olid mööduvad. Mõnel juhul tekkisid neuroloogilised häired pärast seda perioodi. Mediaanne aeg esimeste neuroloogiliste häirete alguseni, mis tekkisid Kymriahi infusiooni järgselt, oli 9 päeva B-rakulise ALLi, 6 päeva DLBCLi ning 9 päeva FLi korral. Mediaanne aeg lahenduseni oli 7 päeva B-rakulise ALLi, 13 päeva DLBCLi ning 2 päeva FLi korral. Neuroloogilised häired võivad avalduda samaaegselt tsütokiinide vabanemise sündroomiga, pärast tsütokiinide vabanemise sündroomi taandumist või tsütokiinide vabanemise sündroomi puudumisel.

Patsiente tuleb jälgida neuroloogiliste häirete suhtes ning patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada nähtude või sümptomite võimalikust hilisest tekkimisest ja anda nendega toimetulekuks juhiseid. Neuroloogilise toksilisuse (sealhulgas ICANS) (vt eespool) riski vähendamiseks või raviks võivad Kymriahiga ravitud patsiendid saada toetavat ravi, mis põhineb kõige uuematel ravijuhistel, sealhulgas kohaliku raviasutuse/akadeemiliste juhiste järgi.

Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

Ägeda, raviga mittekontrollitud infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi Kymriahiga alustada enne infektsiooni paranemist. Enne Kymriahi infusiooni tuleb infektsiooniprofülaktika teostamisel järgida tavajuhendeid, mis põhinevad eelneva immunosupressiooni määral.

Kymriahi infusiooni järgselt on patsientidel sagedasti tekkinud tõsised infektsioonid, sealhulgas eluohtlikud või surmaga lõppevad infektsioonid, mis mõnel juhul on hilise algusega (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude ja sümptomite suhtes ning neid vastavalt ravida. Vajaduse korral tuleb enne Kymriahi ravi ja selle ajal manustada profülaktiliselt antibiootikume ja võtta külvid. Infektsioonid raskendavad teadaolevalt samaaegse tsütokiinide vabanemise sündroomi kulgu ja ravi. Kesknärvisüsteemi oportunistlike infektsioonide võimalust tuleb kaaluda patsientidel, kellel ilmnevad neuroloogilised kõrvaltoimed ning neid tuleb asjakohaselt diagnostiliselt hinnata.

Kymriahi infusiooni järgselt on patsientidel sagedasti täheldatud febrilset neutropeeniat ja see võib esineda samaaegselt tsütokiinide vabanemise sündroomiga (vt lõik 4.8). Febrilse neutropeeniat korral tuleb infektsiooni hinnata ja ravida sobivate laia toimespektriga antibiootikumidega, manustada vedelikke ja muud toetavat ravi, nagu meditsiiniliselt näidustatud.

Patsientidel, kes saavutavad Kymriahi ravi järgselt täieliku remissiooni, võib sellest tingitud madal immunoglobuliinide tase suurendada riski infektsioonide tekkeks. Vastavalt vanusele ja eriomastele standardjuhenditele tuleb olla tähelepanelik infektsiooninähtude ja sümptomite avastamise suhtes.

Kauakestvad tsütopeeniad

Patsientidel võivad tsütopeeniad püsida mitmeid nädalaid pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Kymriahi infusiooni ning nende korral tuleb tegutseda vastavalt tavajuhenditele. Enamikel patsientidel, kellel esinesid tsütopeeniad 28. päeval pärast Kymriahi ravi, taandusid need 2. või väiksema raskusastmeni kolme (ALLiga ja DLBCLiga lastel) ja kuue (FLiga patsientidel) kuu jooksul pärast ravi. Pikaajalist neutropeeniat on seostatud suurenenud infektsiooniohuga. Müeloidsed kasvufaktorid, eriti granulotsüüte-makrofaage stimuleeriv faktor (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF) võib raskendada tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomeid ja neid ei soovitata manustada esimese 3 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni või kuni tsütokiinide vabanemise sündroomi taandumiseni.

Sekundaarsed pahaloolumulised kasvaja, sealhulgas T-rakulise päritoluga

Kymriahiga ravitud patsientidel võivad tekkida sekundaarsed pahaloolumulised haigused või vähi kordumine. T-rakkude pahaloolumulistest kasvajatest on teatatud pärast hematoloogiliste pahaloolumuliste kasvaja ravi BCMA-le või CD19-le suunatud CAR-T-rakulise raviga, sealhulgas Kymriahiga. T-rakkude pahaloolumulistest kasvajatest, sealhulgas CAR-positiivsetest pahaloolumulistest kasvajatest on teatatud nädalate ja kuni mitme aasta jooksul pärast CAR-T-rakkudele suunatud CD19- või BCMA-ravi manustamist. On esinenud surmaga lõppenud juhte. Patsiente tuleb jälgida kogu elu jooksul sekundaarsete pahaloolumuliste kasvaja suhtes. Sekundaarse pahaloolumulise kasvaja tekke korral tuleb ettevõttega ühendust võtta, et saada juhiseid testimiseks vajalike patsiendiproovide kogumise kohta.

Hüpogammaglobulineemia

Patsientidel võivad tekkida hüpogammaglobulineemia ja agammaglobulineemia pärast Kymriahi infusiooni. Pärast Kymriahi ravi tuleb jälgida immunoglobuliinide taset. Madala immunoglobuliinide tasemega patsientidel tuleb rakendada ennetavaid meetmeid nagu ettevaatusabinõusid infektsioonide vältimiseks, antibiootikumiprofülaktikat ja immunoglobuliini asendusravi vastavalt vanusele ja tavajuhenditele.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Aeg-ajalt on täheldatud TLSi, mis võib olla raske. Et viia miinimumini TLSi tekkerisk, peavad suurenenud kusi happesalduse või suure kasvajakoomusega patsiendid enne Kymriahi infusiooni saama allopurinooli või alternatiivset profülaktikat. Jälgida TLSi nähtude ja sümptomite teket ning vajadusel ravida vastavalt tavajuhenditele.

Samaaegne haigus

Uuringust välistati patsiendid, kelle anamneesis oli aktiivne KNS häire või ebapiisav neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsioon. Need patsiendid on tõenäolisemalt allpool kirjeldatud kõrvaltoimete tagajärgede suhtes tundlikumad ja vajavad eritähelepanu.

Eelnev tüvirakkude siirdamine

Kymriahi ravi ei ole soovitatav 4 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, sest Kymriahi toime võib GVHD süveneda. Leukaferes Kymriahi tootmiseks tuleb teostada vähemalt 12 nädalat pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

Seroloogiline testimine

Hetkel puudub kogemus Kymriahi tootmisega patsientidele, kelle test HBV, HCV ja HIV suhtes on positiivne.

Enne rakkude kogumist ravimi valmistamiseks tuleb teha HBV, HCV ja HIV skriining vastavalt kliinilisele juhendile.

Viiruse reaktiveerumine

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine võib tekkida patsientidel, keda on ravitud B-rakkude vastu suunatud ravimitega ja see võib viia fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surmani.

Kymriahiga ravitud patsientidel, keda on varem ravitud ka muude immunosupressantidega, on teatatud John Cunninghami viiruse (JC-viirus) reaktiveerumisest, mis põhjustab progresseeruvat hulgakoldelist leukoentsefalopaatiat. Teatatud on surmlõppega juhtudest.

CD19-negatiivne B-rakuline äge lümfoidne leukeemia (*acute lymphoblastic leukaemia, ALL*)

Ravi Kymriahiga ei ole soovitatav B-rakulise ägeda lümfoidse leukeemia patsiendile, kellel on CD19 negatiivne või kinnitamata staatus.

Eelnev ravi anti-CD19ga

Kogemus Kymriahiga patsientidel, kes on saanud eelnevalt retseptorile CD19 suunatud ravi, on piiratud. Kuigi on täheldatud tisageenlekleutseeli aktiivsust, on andmed hetkel liiga piiratud, et nendel patsientidel kasu-riski profiili adekvaatselt hinnata. Kymriahit ei soovitata juhul kui patsiendil kordus CD19-negatiivne leukeemia pärast eelnevat CD19-vastast ravi.

Viroloogiliste uuringute häirumine

Piiratud ja väikeses ulatuses identse geneetilise informatsiooni tõttu Kymriahi valmistamisel kasutatud lentiviirusvektori ja HIV vahel võivad mõned kasutatavad HIV nukleiinhappe testid (NAT) anda valepositiivse tulemuse.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teatatud on tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaksiast, mis võivad tekkida Kymriahis sisalduva dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja dekstraan 40 tõttu. Kõiki patsiente peab infusiooniperioodi jooksul hoolikalt jälgima.

Pikaajaline jälgimine

Eeldatakse, et patsiendid kaasatakse registrisse, et paremini mõista Kymriahi pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Naatriumi- ja kaaliumisisaldus

Ravim sisaldab 24,3 kuni 121,5 mg naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 1 kuni 6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuses, see tähendab põhiliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilisi või farmakodünaamilisi koostoimeid tisageenlekleutseeliga ei ole lastel ega täiskasvanutel uuritud. Manustamist koos ainetega, mis inhibeerivad T-rakke, pole ametlikult uuritud. Väikeses annuses steroidide manustamine vastavalt tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi algoritmile ei mõjuta CAR-T rakkude ekspansiooni ja püsivust. Manustamist koos ainetega, mis stimuleerivad T-rakke, pole uuritud ja toime on teadmata.

Elusvaktsiinid

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Kymriahiga ravi ajal või järel ei ole uuritud. Ettevaatusmeetmena ei ole elusvaktsiinidega vaktsineerimine soovitatav vähemalt 6 nädala jooksul enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi algust, Kymriahiga ravi ajal ja kuni immunoloogilise taastumiseni pärast ravi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Enne ravi alustamist Kymriahiga tuleb fertiilses eas naistel välistada raseduse võimalus.

Vaata lümfotsüüte vähendava keemiaravi väljakirjutamise teavet, et saada informatsiooni efektiivse kontratseptsiooni vajadusest patsientidel, kes saavad lümfotsüüte vähendavat keemiaravi.

Kokkupuute andmed on ebapiisavad soovitusel andmiseks kontratseptsiooni kestuse kohta pärast Kymriahi ravi.

Rasedus

Tisageenlekleutseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Tisageenlekleutseeliga pole loomkatseid läbi viidud, et hinnata, kas manustamine rasedale naisele võib lootekahjustust põhjustada (vt lõik 5.3). Pole teada, kas tisageenlekleutseel võib kanduda läbi platsenta lootele ja põhjustada lootetoksilisust, sealhulgas B-rakulist lümfotsütopeeniat. Kymriahit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedaid naisi tuleb informeerida võimalikest ohtudest lootele. Kymriahi ravi järgse rasestumise osas tuleb nõu pidada raviarstiga. Kymriahiga ravi saanud rasedatel võib esineda hüpogammaglobulineemia. Kymriahiga ravi saanud emade vastsündinud lastel on näidustatud immunoglobuliinide sisalduse määramine.

Imetamine

Ei ole teada, kas tisageenlekleutseeli rakud erituvad rinnapiima. Riski rinnatoidul olevale imikule ei saa välistada. Imetavaid emasid tuleb teavitada võimalikust riskist rinnatoidul olevale imikule.

Pärast Kymriahi manustamist tuleb imetamise osas nõu pidada raviarstiga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Kymriahi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsetes pole hinnatud Kymriahi toimet meeste ja naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kymriah mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Neuroloogiliste häirete, sealhulgas vaimse seisundi muutuste või krampihoogude tekkevõimaluse tõttu on Kymriahiga ravi saavatel patsientidel oht teadvus- või koordinatsioonihäirete tekkeks, mistõttu peavad nad hoiduma autojuhtimisest ning raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käitlemisest infusioonile järgneva 8 nädala jooksul.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutushinnang põhineb kokku 424 (laste ja noorte täiskasvanute B-rakulise ALLiga, DLBCLiga ja FLiga) patsiendi andmetel, kes said Kymriahit kolmes mitmekeskuselises keskses kliinilises uuringus.

B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimeid iseloomustati 212 Kymriahi infusiooni saanud patsiendil keskses kliinilises uuringus CCTL019B2202 ja toetavates uuringutes CCTL019B2205J ja CCTL019B2001X.

Kõige sagedamad mittematoloogilised kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (75%), infektsioonid (70%), hüpogammaglobulineemia (49%), püreksia (43%) ja söögiisu vähenemine (28%).

Kõige sagedamad kõrvalekalded hematoloogilistes analüüsides olid vere valgeliblede arvu vähenemine (100%), hemoglobiinisalduse langus (99%), neutrofiilide arvu vähenemine (98%), lümfotsüütide arvu vähenemine (98%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (95%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid kirjeldati 86%-l patsientidest. Kõige sagedam 3. ja 4. raskusastme mittematoloogiline kõrvaltoime oli tsütokiinide vabanemise sündroom (37%).

Kõige sagedamad 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid vere valgeliblede arvu vähenemine (97%), lümfotsüütide arvu vähenemine (94%), neutrofiilide arvu vähenemine (96%), trombotsüütide arvu vähenemine (70%) ja hemoglobiinisalduse langus (46%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (78% patsientidest) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (49% patsientidest).

Difuusne B-suurrakklümfoom

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed iseloomustati 115 Kymriahi infusiooni saanud patsiendil ühes ülemaailmses mitmekeskuselises rahvusvahelises uuringus, st käimasolevas keskses kliinilises uuringus CCTL019C2201.

Kõige sagedamad mittehmatoloogilised kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (57%), infektsioonid (58%), püreeksia (35%), kõhulahtisus (31%), iiveldus (29%), väsimus (27%) ja hüpotensioon (25%).

Kõige sagedamad kõrvalekalded hematoloogilistes analüüsides olid lümfotsüütide arvu vähenemine (100%), vere valgeliblede arvu vähenemine (99%), hemoglobiinisalduse langus (99%), neutrofiilide arvu vähenemine (97%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (95%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimetest teatati 88%-l patsientidest. Kõige sagedamad 3. ja 4. raskusastme mittehmatoloogilised kõrvaltoimed olid infektsioonid (34%) ja tsütokiinide vabanemise sündroom (23%).

Kõige sagedamad (>25%) 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid lümfotsüütide arvu vähenemine (95%), neutrofiilide arvu vähenemine (82%), vere valgeliblede arvu vähenemine (78%), hemoglobiinisalduse langus (59%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (56%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (82%) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (48%).

Follikulaarlümfoom

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed iseloomustati 97 Kymriahi infusiooni saanud patsiendil ühes ülemaailmses mitmekeskses rahvusvahelises uuringus, st käimasolevas keskses kliinilises uuringus CCTL019E2202.

Kõige sagedamad mittehmatoloogilised kõrvaltoimed (>25%) olid tsütokiinide vabanemise sündroom (50%), infektsioonid (50%) ja peavalu (26%).

Kõige sagedamad kõrvalekalded hematoloogilistes analüüsides olid hemoglobiinisalduse langus (94%), lümfotsüütide arvu vähenemine (92%), vere valgeliblede arvu vähenemine (91%), neutrofiilide arvu vähenemine (89%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (89%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimetest teatati 75%-l patsientidest. Kõige sagedamad 3. ja 4. raskusastme mittehmatoloogilised kõrvaltoimed olid infektsioonid (16%).

Kõige sagedamad (>25%) 3. ja 4. raskusastme hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded olid lümfotsüütide arvu vähenemine (87%), vere valgeliblede arvu vähenemine (74%), neutrofiilide arvu vähenemine (71%), trombotsüütide arvu vähenemine (26%) ja hemoglobiinisalduse langus (25%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni (70%) kui pärast 8 infusioonijärgset nädalat (40%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati 79, 115 ja 97 patsiendil käimasolevates keskses kliinilistes uuringutes (CCTL019B2202, CCTL019C2201 ja CCTL019E2202), kui ka 64 ja 69 patsiendil toetavates uuringutes (CCTL019B2205J ja CCTL019B2001X) ning turustamisjärgsetest teadetest. Täheldatud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi, kus kõige sagedamad kõrvaltoimed on toodud esimesena, kasutades järgnevat kokkulepet: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissagedus grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid¹⁾	
Väga sage	Infektsioon – täpsustamata tekitaja, viirusinfektsioonid, bakteriaalsed infektsioonid
Sage	Seeninfektsioonid
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Harv	T-rakuline sekundaarne pahaloomuline kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Aneemia, febrilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Sage	Leukopeenia, pantsütopeenia, koagulopaatia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	B-rakuline aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom, hüpogammaglobulineemia ²⁾
Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon, transplantaat-peremehe-vastu haigus ³⁾ , hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos
Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpofosfateemia
Sage	Hüpomagneseemia, hüpoalbumineemia ⁴⁾ , hüperglükeemia, hüponatreemia, hüperurikeemia ⁵⁾ , hüperkaltseemia, tuumori lüüsi sündroom, hüperkaleemia, hüperfosfateemia ⁶⁾ , hüpernatreemia, hüperferritineemia ⁷⁾ , hüpokaltseemia
Aeg-ajalt	Hüpermagneseemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Ärevus, deliirium ⁸⁾ , unehäire ⁹⁾
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu ¹⁰⁾ , entsefalopaatia ¹¹⁾
Sage	Pearinglus ¹²⁾ , perifeerne neuropaatia ¹³⁾ , treemor ¹⁴⁾ , motoorika häired ¹⁵⁾ , krampihood ¹⁶⁾ , immuunefektorakkudega seotud nefrotoksilisuse sündroom**, kõnehäire ¹⁷⁾ , neuralgia ¹⁸⁾
Aeg-ajalt	Isheemiline ajuinfarkt, ataksia ¹⁹⁾
Teadmata	Neurotoksilisus
Silma kahjustused	
Sage	Nägemishäired ²⁰⁾
Südame häired	
Väga sage	Tahhükardia ²¹⁾
Sage	Südamepuudulikkus ²²⁾ , südameseiskus, kodade virvendus
Aeg-ajalt	Ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hemorraagia ²³⁾ , hüpotensioon ²⁴⁾ , hüpertensioon
Sage	Tromboos ²⁵⁾ , kapillaaride lekked sündroom
Aeg-ajalt	Õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Köha ²⁶⁾ , hingeldus ²⁷⁾ , hüpoksia
Sage	Suuneelu valu ²⁸⁾ , kopsuturse ²⁹⁾ , ninakinnisus, pleuraefusioon, tahhüpnöe
Aeg-ajalt	Äge respiratoorse distressi sündroom, kopsude infiltratsioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu ³⁰⁾
Sage	Stomatiit, meteorism, suukuivus, astsiit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve ³¹⁾
Sage	Sügelus, erüteem, liighigistus, öine higistamine

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Liigesevalu, lihaste ja luustiku valu ³²⁾
Sage	Lihasevalu
Neerude ja kuseteede häired	
Väga sage	Äge neerukahjustus ³³⁾
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreeksia, väsimus ³⁴⁾ , tursed ³⁵⁾ , valu ³⁶⁾
Sage	Gripitaoline haigus, astenia, multiorganpuudulikkuse sündroom, külmavärinad
Uuringud	
Väga sage	Lümfotsüütide arvu vähenemine*, vere valgeliblede arvu vähenemine*, hemoglobiinisalduse vähenemine*, neutrofiilide arvu vähenemine*, trombotsüütide arvu vähenemine*, maksaensüümi aktiivsuse suurenemine ³⁷⁾
Sage	Vere bilirubiinisalduse suurenemine, kaalulangus, seerumi ferritiinisalduse suurenemine, vere fibrinogeenisalduse vähenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine, fibriini d-dimeeri tõus, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, protrombiiniaja pikenemine
¹⁾ Esitletud infektsioonid ja infestatsioonid kajastavad MedDRA HLG (high level group term) termineid. ²⁾ Hüpopogmaglobulineemia hõlmab: immunoglobuliin A sisalduse vähenemine veres, immunoglobuliin G sisalduse vähenemine veres, immunoglobuliin M sisalduse vähenemine veres, hüpopogmaglobulineemia, immuunpuudulikkus, immuunpuudulikkuse ühine näitaja ja immunoglobuliinide sisalduse vähenemine. ³⁾ Transplantaat-peremehe-vastu haigus (<i>Graft-versus-host disease, GvHD</i>) hõlmab: GvHD, GvHD seedetraktis, GvHD nahas. ⁴⁾ Hüpoalbumineemia hõlmab: albumiini sisalduse vähenemine veres, hüpoalbumineemia. ⁵⁾ Hüperurikeemia hõlmab: kusihappe sisalduse suurenemine veres, hüperurikeemia. ⁶⁾ Hüperfosfateemia hõlmab: fosfori sisalduse suurenemine veres, hüperfosfateemia. ⁷⁾ Hüperferritineemia hõlmab: hüperferritineemia, raua sisalduse vähenemine veres. ⁸⁾ Deliirium hõlmab: rahutus, deliirium, hallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, ärrituvus ja rahutus. ⁹⁾ Unehäire hõlmab: unetus, õudusunenäod ja unehäire. ¹⁰⁾ Peavalu hõlmab: peavalu ja migreen. ¹¹⁾ Entsefalopaatia hõlmab: automatism, kognitiivsed häired, segasusseisund, teadvuse hägustumine, tähelepanuhäired, entsefalopaatia, letargia, mäluhäired, vaimse seisundi muutused, metaboolne entsefalopaatia, somnolentsus ja mõtlemishäired. Entsefalopaatia on immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) domineeriv tunnus, lisaks teistele sümptomitele. ¹²⁾ Pearinglus hõlmab: pearinglus, minestuseelne seisund ja minestus. ¹³⁾ Perifeerne neuropaatia hõlmab: düsesteesia, hüperesteesia, hüpoesteesia, perifeerne neuropaatia, paresteesia ja perifeerne sensoorne neuropaatia. ¹⁴⁾ Treemor hõlmab: liikumishäire ja treemor. ¹⁵⁾ Motoorika häired hõlmab: lihasspasmid, lihaste tõmbused, müokloonus ja müopaatia. ¹⁶⁾ Krambihood hõlmab: generaliseerunud toonilis-kloonilised hood, krambihood ja epileptiline staatus. ¹⁷⁾ Kõnehäire hõlmab: afaasia, düsartria ja kõnehäire. ¹⁸⁾ Neuralgia hõlmab: neuralgia ja istmikunärvivalu. ¹⁹⁾ Ataksia hõlmab: ataksia ja düsmeetril. ²⁰⁾ Nägemishäired hõlmab: hägune nägemine ja nägemishäired. ²¹⁾ Tahhükardia hõlmab: siinustahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia. ²²⁾ Südamepuudulikkus hõlmab: südamepuudulikkus, kaasasündinud südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon ja parema vatsakese düsfunktsioon. ²³⁾ Hemorraagia hõlmab: päraku hemorraagia, verevill, veri uriinis, kateetrikoha hemorraagia, ajuverejooks, konjunktiivi hemorraagia, kontusioon, tsüstiidi hemorraagia, kaksteissõrmiksoole haavandi veritsus, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, ninaverejooks, silmakontusioon, seedetrakti verejooks, igemete veritsus, jämesoole veritsus, hemartroos, veriokse, hematoom, hematuuria, verikõha, tugev menstruaalverejooks, ulatuslik peensoole veritsus, veriroe, suuveritsus, limaskestaveritsus, suuõõne verevill, kõhuõõne	

	hemorraagia, täppverevalumid, neeluverejooks, protseduurijärgne hemorraagia, kopsuveritsus, purpur, võrkkesta verejooks, subduraalne hematoom, traumajärgne hematoom, kasvaja hemorraagia, ülemise seedetrakti veritsus ja vaginaalne verejooks.
24)	Hüpotensioon hõlmab: hüpotensioon ja ortostaatiline hüpotensioon.
25)	Tromboos hõlmab: süvaveeni tromboos, emboolia, kopsuemboolia, tromboos, õõnesveeni tromboos ja venoosne tromboos.
26)	Köha hõlmab: köha, produktiivne köha ja ülemiste hingamisteede köha sündroom.
27)	Düspnoe hõlmab: äge hingamispuudulikkus, düspnoe, ekspiratoorne düspnoe, respiratoorne distress ja hingamispuudulikkus.
28)	Suuneelu valu hõlmab: suuvalu ja suuneelu valu.
29)	Kopsuturse hõlmab: äge kopsuturse ja kopsuturse.
30)	Kõhuvalu hõlmab: ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja seedetrakti valu.
31)	Lööve hõlmab: dermatiit, akneformne dermatiit, kontaktdermatiit, lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve ja sügelev lööve.
32)	Lihaste ja luustiku valu hõlmab: seljavalu, luuvalu, küljevalu, lihaste ja luustiku rinnavalu, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu, mittekardiaalne rinnavalu.
33)	Äge neerukahjustus hõlmab: äge neerukahjustus, anuuria, asoteemia, normist hälbev vere kreatiniinisaldus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, neerupuudulikkus, neerutorukeste düsfunktsioon ja neerutorukeste nekroos.
34)	Väsimus hõlmab: väsimus ja halb enesetunne.
35)	Tursed hõlmavad: näoturse, vedelikupeetus, üldine turse, hüpervoleemia, lokaalne turse, perifeerne turse, periorbitaalne turse ja perifeerne paistetus.
36)	Valu hõlmab: valu ja valu jäsemetes.
37)	Maksaensüümi aktiivsuse suurenemine hõlmab:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümi aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine.
*	Esinemissagedus põhineb laboritulemustel. Patsiente võetakse arvesse ainult kõige tõsisema täheldatud raskusastme järgi, mis pärast ravi algust tekkis.
**	Lühendina ICANS (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>). Sümptomid või nähud võivad progresseeruda ja hõlmavad: afaasia, teadvuse taseme muutus, kognitiivsete oskuste kahjustus, motoorne nõrkus, krambihood ja ajuturse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Laste ja noorte täiskasvanute B-rakulise ALLi kliinilistes uuringutes (N=212) teatati tsütokiinide vabanemise sündroomist 75%-l patsientidest (37% 3. või 4. raskusaste; 0,5% [1 patsient] surmaga lõppenud).

DLBCLi käimasolevas kliinilises uuringus (N=115) teatati tsütokiinide vabanemise sündroomist 57%-l patsientidest (23% 3. või 4. raskusaste).

FLi käimasolevas kliinilises uuringus (N=97) teatati tsütokiinide vabanemise sündroomist 50%-l patsientidest. 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimetest ei teatatud.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi hinnati laste ja noorte täiskasvanute B-rakulise ALLi ja DLBCLi uuringutes Penni kriteeriumide alusel järgnevalt: 1. raskusaste: kerged reaktsioonid, reaktsioonid, mis vajavad toetavat ravi; 2. raskusaste: mõõdukad reaktsioonid, reaktsioonid, mis vajavad intravenooset ravi; 3. raskusaste: rasked reaktsioonid, reaktsioonid, mis vajavad väikeses annuses vasopressorite manustamist või lisahapnikku; 4. raskusaste: eluohtlikud reaktsioonid, need, mis vajavad suures annuses vasopressorite manustamist või intubatsiooni; 5. raskusaste: surm.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi hinnati FLi uuringus Lee kriteeriumide alusel järgnevalt: 1. raskusaste: kerged üldreaktsioonid, mis vajavad sümptomaatilist ravi; 2. raskusaste: sümptomid, mis nõuavad mõõdukat sekkumist, nagu madalvoolu hapnikravi või väikeses annuses vasopressori

manustamist; 3. raskusaste: sümptomid, mis nõuavad agressiivset sekkumist, nagu kõrgvoolu hapnikravi ja suures annuses vasopressori manustamist; 4. raskusaste: eluohtlikud reaktsioonid, mis vajavad intubatsiooni; 5. raskusaste: surm.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi vt lõik 4.4.

Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

Rasked infektsioonid (3. ja suurem raskusaste), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga, tekkisid Kymriahi infusiooni järgselt 36%-l B-rakulise ALLiga patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 70% (täpsustamata 55%, viirusinfektsioonid 31%, bakteriaalsed infektsioonid 24% ja seeninfektsioonid 12%) (vt lõik 4.4). 41%-l patsientidest tekkis mis tahes tüüpi infektsioon 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni.

Rasked infektsioonid (3. ja suurem raskusaste), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga, tekkisid Kymriahi infusiooni järgselt 34%-l DLBCLiga patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 58% (täpsustamata 48%, bakteriaalsed infektsioonid 15%, seeninfektsioonid 11% ja viirusinfektsioonid 11%) (vt lõik 4.4). 37%-l patsientidest tekkis mis tahes tüüpi infektsioon 8 nädala jooksul.

Rasked infektsioonid (3. ja 4. raskusaste) tekkisid 16%-l FLi patsientidest. Üldine esinemissagedus (kõik raskusastmed) oli 50% (täpsustamata 36%, viirusinfektsioonid 17%, bakteriaalsed infektsioonid 6% ja seeninfektsioonid 2%) (vt lõik 4.4). 19%-l patsientidest tekkis mis tahes tüüpi infektsioon 8 nädala jooksul.

Rasket febrilset neutropeeniat (3. või 4. raskusaste) täheldati 26%-l B-rakulise ALLiga lastest ja noortest täiskasvanud patsientidest, 17%-l DLBCLiga patsientidest ning 12%-l FLi patsientidest. Febrilse neutropeenia ravi enne ja pärast Kymriahi infusiooni vt lõik 4.4.

Kauakestvad tsütopeeniad

Tsütopeeniad on eelnevate keemiaravide ja Kymriahi ravi tõttu väga sagedad.

Kõikidel B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel esines mingil ajal pärast Kymriahi infusiooni 3. või 4. raskusastme tsütopeenia. Laboratoorsete leidudega tuvastatud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniad, mis ei taandunud 28. päevaks pärast Kymriahi infusiooni, hõlmasid vere valgeliblede (50%), neutrofiilide (56%), lümfotsüütide (43%) ja trombotsüütide (32%) arvu vähenemist ja hemoglobiinisalduse langust (11%).

Kõikidel DLBCLiga täiskasvanud patsientidel esines mingil ajal pärast Kymriahi infusiooni 3. ja 4. raskusastme tsütopeenia. Laboratoorsete leidudega tuvastatud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniad, mis ei taandunud 28. päevaks, hõlmasid trombotsüütide (39%), lümfotsüütide (29%), neutrofiilide (25%) ja vere valgeliblede (21%) arvu vähenemist ja hemoglobiinisalduse langust (14%).

99%-l FLiga täiskasvanud patsientidel esines mingil ajal pärast Kymriahi infusiooni 3. ja 4. raskusastme tsütopeenia. Laboratoorsete leidudega tuvastatud 3. ja 4. raskusastme tsütopeeniad, mis ei taandunud 28. päevaks, hõlmasid lümfotsüütide (23%), trombotsüütide (17%), neutrofiilide (16%) ja vere valgeliblede (13%) arvu vähenemist ja hemoglobiinisalduse langust (3%).

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Enamik neurotoksilisi häireid tekkis 8 nädala jooksul pärast infusiooni ja need olid mööduvad.

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel tekkisid tõsised neuroloogilised kõrvaltoimed, sealhulgas entsefalopaatia ja/või deliiriumi ilmingud 32%-l patsientidest (10% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni. DLBCLiga patsientidel tekkisid entsefalopaatia ja/või deliiriumi ilmingud 20%-l patsientidest (11% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni. FLiga patsientidel tekkisid need 9%-l patsientidest (1% 3. või 4. raskusaste) 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni. Neurotoksilistest häiretest tekkis

immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS) 4%-l patsientidest (1% 3. või 4. raskusaste), kõik juhud 8 nädala jooksul pärast Kymriahi infusiooni.

Neuroloogiliste kõrvaltoimete kliinilise ravi kohta vt lõik 4.4.

Hüpogammaglobulineemia

Hüpogammaglobulineemiast teavitati 49%-l patsientidest, keda raviti Kymriahiga r/r ALLi suhtes, 17%-l patsientidest r/r DLBCLiga ning 17%-l patsientidest r/r FLiga.

Kymriahiga ravi saavatel naistel võib olla hüpogammaglobulineemia. Kymriahiga ravi saanud emade vastsündinutel tuleb hinnata immunoglobuliinide taset veres.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes määrati tisageenlekleutseeli humoraalse immunogeensususe mõõtmiseks hiirevastaseid CAR19 antikehi (anti-mCAR19) seerumis enne ja pärast manustamist. Enamikul patsientidest oli annuse-eelne anti-mCAR19 antikehade leid positiivne lastel ja noortel täiskasvanud ALLiga patsientidel (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), täiskasvanud DLBCLiga patsientidel (C2201, 93,9%) ning täiskasvanud FLiga patsientidel (E2202, 66,0%).

Ravitekkelisi anti-mCAR19 antikehasid täheldati 40,5%-l lastel ja noortel täiskasvanud ALLiga patsientidel, 8,7%-l täiskasvanud DLBCLiga patsientidel ning 28,7%-l täiskasvanud FLiga patsientidel. Olemasolevad ja ravitekkelised antikehad ei olnud seotud mõjuga kliinilisele ravivastusele, samuti ei mõjutanud need tisageenlekleutseeli ekspansiooni ja püsivust. Puuduvad tõendid selle kohta, et olemasolevad ja ravitekkelised anti-mCAR19 antikehad Kymriahi ohutust või efektiivsust mõjutaksid.

T-rakulist immuunvastust ei täheldatud lastel ja noortel täiskasvanud B-rakulise ALLiga (B2202), täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse DLBCLiga patsientidel ning täiskasvanud FLiga patsientidel.

Lapsed

Tisageenlekleutseeli ohutust r/r B-rakulise ALLiga lastel alates 3 aasta vanusest hinnati 212 patsiendil keskses uuringus B2202 ja toetavates uuringutes B2205J ja B2001X, milles enamus patsientidest (81%) olid alla 18 aasta vanused (65/79 uuringus B2202, 54/64 uuringus B2205J ja 52/69 uuringus B2001X). Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel on toodud eespool alalõigus „Ohutusandmete kokkuvõte“ ja tabelis 1.

Tisageenlekleutseeli ohutust r/r B-rakulise ALLiga alla 3 aasta vanustel lastel hinnati vaatlusuuringus B2401 (n=43), kus üldine ohutus vastas üldiselt tisageenlekleutseeli teadaolevale ohutusprofiilile.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Üleannustamise korral tekib potentsiaalne oht tsütokiinide vabanemise sündroomi, sealhulgas raske tsütokiinide vabanemise sündroomi arenguks. Hoolikas jälgimine, vt lõik 4.2; tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid ja ravi, vt lõik 4.4.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XL04.

Toimemehhanism

Tisageenlekleutseel on autoloogne immunotsellulaarne vähiravi, mis hõlmab patsiendi enda T-rakkude reprogrammeerimist kimäärset antigeeniretseptorit (CAR) kodeeriva transgeeniga, et tuvastada ja hävitada CD19 ekspresseerivad rakud. CAR sisaldab hiire üheahelalist antikeha fragmenti, mis tunneb ära CD19 ning mis on liidetud 4-1BB (CD137) ja CD3-dzeeta intratsellulaarsete signaaliülekanne domeenidega. CD3-dzeeta komponent on vajalik T-rakkude aktivatsiooni ja kasvajavastase aktiivsuse käivitamiseks, samal ajal kui 4-1BB suurendab tisageenlekleutseeli ekspansiooni ja püsivust. Seondudes CD19 ekspresseerivate rakkudega, edastab CAR signaali, mis soodustab T-rakkude ekspansiooni ja tisageenlekleutseeli püsivust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Äge lümfoblastne leukeemia (ALL)

Ühes keskses (B2202, N=79) ja kahes toetavas (B2205J, N=64 ja B2101J, N=60) avatud ühe rühmaga I/II faasi uuringus (kokku 203 patsienti vanuses kuni 25 aastat, kaasa arvatud) hinnati Kymriahi ravi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Enne uuringuga liitumist või selle ajal koguti kõigilt patsientidelt leukaferesei produktid ja need külmsäilitati.

Keskne uuring B2202 (ELIANA) on mitmekeskuseline ühe rühmaga II faasi uuring r/r B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Peamisesse uuringu kohorti kaasatud 97-st patsiendist 79 said Kymriahi infusiooni; 8 patsiendile (8%) ei saanud Kymriahit valmistada; katkestamise põhjused enne Kymriahi infusiooni olid surm (n=7; 7%) või kõrvaltoimed (n=3; 3%), mis tekkisid kliinilises uuringus Kymriahi valmistamist oodates. Uuringuaegse jälgimise kestuse mediaan, defineeritud kui aeg Kymriahi infusioonist jälgimise lõpetamise või katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist oli 28,5 kuud (vahemik: 0,4...65,5). Mediaanne aeg Kymriahi infusioonist kuni andmete kogumise lõpetamiseni oli 79,4 kuud (vahemik: 59,7...90,3).

Põhiline teave uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsientide algandmete kohta on toodud tabelis 2. Enamik patsientidest (69/79, 87%) sai Kymriahit oodates sildamisravi. Kokku 76 patsienti 79-st (96%) Kymriahi infusiooni saanud patsiendist said pärast uuringuga liitumist ja enne Kymriahi üksikannuse infusiooni ka lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (vt lõik 4.2 tingimusi lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks).

Tabel 2 Uuring B2202: uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsiendirühmade algandmed

	Uuringusse kaasatud N=97 n (%)	Infusiooni saanud N=79 n (%)
Vanus (aastad)		
Keskmine (standardhälve)	12 (5,48)	12 (5,38)
Mediaan (minimaalne - maksimaalne)	11 (3...27)	11 (3...24)
Vanuserühm (aastad) - n (%)		
<10 aastat	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 aastat ja <18 aasta	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 aastat	17 (17,5)	14 (17,7)
Sugu - n (%)		
Mehed	54 (55,7)	45 (57,0)
Naised	43 (44,3)	34 (43,0)
Haigusseisund - n (%)		
Primaarne refraktaarne ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Haiguse retsidiiv ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Eelnev tüviraku siirdamine - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primaarne refraktaarne: morfoloogilise täieliku remissiooni puudumine enne uuringut;		
² Haiguse retsidiiv: vähemalt üks retsidiiv enne uuringut		

Efektiivsuse hindamiseks oli kasutusel esmane tulemusnäitaja, milleks oli üldine remissiooni määr (*overall remission rate*, ORR), mis hõlmas parimat üldist ravivastust kui täielikku remissiooni (*complete remission*, CR) või täielikku remissiooni mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega (*complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) 3 kuu jooksul pärast infusiooni, mille määras kindlaks sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee*, IRC). Efektiivsuse hindamiseks kasutati ka teiseseid tulemusnäitajaid, mis hõlmasid remissiooni kestust (*duration of remission*, DOR) ja CR või CRi saavutanud patsientide protsenti, kellel oli voolutsütomeetria abil määratud minimaalne jääkhaigus (*minimal residual disease*, MRD) <0,01% (MRD-negatiivsed). Selle uuringu efektiivsustulemused on toodud tabelis 3. ORR oli järjepidev kõigi alarühmade lõikes. Kaheksale patsiendile (10,1%), kes saavutasid Kymriahi infusiooni järgselt CR/CRi, tehti remissioonis olles hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine ning nendest kuuele patsiendile (7,6%) oli võimalik siirdamine teha esimese kuue infusioonijärgse kuu jooksul remissioonis olles. Kymriahit manustati kvalifitseeritud Kymriahi ravikeskuses statsionaarselt ja ambulatoorselt.

Tabel 3 Uuring B2202: efektiivsustulemused retsidiveerunud/refraktaarse B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel

Esmane tulemusnäitaja	Uuringusse kaasatud patsiendid N=97	Infusiooni saanud patsiendid N=79
Üldine remissiooni määr (ORR) kolme kuu jooksul^{1,2}, n (%) 95% CI	65 (67,0) (56,7...76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1...90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Põhiline teisene tulemusnäitaja	N=97	N=79
CR või CRi MRD-negatiivse luuüdiga ^{5,6} , n (%) 95% CI	64 (66,0) (55,7...75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6...89,0) p<0,0001
Remissiooni kestus (DOR)⁷	N=66	N=66
% juhtumivaba elulemuse tõenäosus 12. kuul	67,4	67,4
% juhtumivaba elulemuse tõenäosus 30. kuul	56,2	56,2
Mediaan (kuud) (95% CI)	46,8 (17,8; NE ⁹)	46,8 (17,8; NE)
Muu teisene tulemusnäitaja	N=97	N=79
Üldine elulemus (OS) ⁸		
% elulemuse tõenäosus 36. kuul	52,8	63,5
Mediaan (kuud) (95% CI)	47,9 (19,4; NE)	Saavutamata (45,6; NE)
¹ Remissioon peab püsima vähemalt 28 päeva ilma retsidiveerumise kliiniliste tunnusteta. ² Nominaalne ühepoolne täpne p-väärtus H0: ORR ≤20% vs. Ha: ORR >20% põhjal ³ Täielikku remissiooni (CR) määratleti kui <5% blaste luuüdis, tsirkuleerivaid blaste veres peab olema <1%, puuduvad ekstramedullaarse haiguse tunnused ning toimub perifeerse vere rakkude arvu täielik taastumine (trombotsüütide arv >100 000/μl ja neutrofiilide absoluutarv [ANC] >1000/μl) ilma vereülekangeta. ⁴ Täielikku remissiooni mittetäieliku vererakkude arvu taastumisega (CRi) määratleti kui <5% blaste luuüdis, tsirkuleerivaid blaste veres peab olema <1%, puuduvad ekstramedullaarse haiguse tunnused ning ei toimu perifeerse vere rakkude arvu täielikku taastumist vereülekangeta. ⁵ MRD (minimaalne jääkhaigus) negatiivsus oli defineeritud kui voolutsütomeetria abil määratud MRD <0,01%. ⁶ Nominaalne ühepoolne täpne p-väärtus H0: MRD-negatiivse remissiooni määr ≤15% vs. Ha: >15% põhjal. ⁷ DORi määratleti kui ajavahemikku CR või CRi saavutamisest kuni retsidiveerumise või surmani põhihaiguse tõttu, ükskõik saabus varem (N=66). Üks patsient saavutas remissiooni pärast 3. kuud. ⁸ OSi määratleti infusiooni saanud patsientidel kui ajavahemikku Kymriahi infusiooni päevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani ja uuringusse kaasatud patsientidel uuringusse kaasamise kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani. ⁹ Mittehinnatav		

Toetav uuring B2205J (ENSIGN) oli mitmekeskuseline ühe rühmaga II faasi uuring r/r B-rakulise ALLiga lastele ja noortele täiskasvanud patsientidele. Sellel uuringul oli sama ülesehitus ja kaasati samad patsiendirühmad, mis keskses uuringus B2202. Peamiseks erinevuseks kahe uuringu vahel oli esmase tulemusnäitaja ORR definitsioon, mida uuringus B2205J hinnati kuue kuu jooksul pärast Kymriahi infusiooni ning toetavas uuringus kolme kuu jooksul. 75 kaasatud patsiendist said 64 Kymriahi infusiooni, viiele patsiendile (6,7%) ei olnud võimalik Kymriahi valmistada ning kuus patsienti (8,0%) surid Kymriahi infusiooni valmistamise ootel, olles juba kaasatud kliinilisse uuringusse. Uringuaegse jälgimise kestuse mediaan lõppanalüüsis, defineeritud kui aeg Kymriahi infusioonist jälgimise lõpetamise või katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist oli 12,2 kuud (vahemik: 0,4...49,3). Mediaanne aeg Kymriahi infusioonist kuni andmete kogumise lõpetamiseni oli 31,7 kuud (vahemik: 17,6...56,0).

Infusiooni saanud patsientide vanuse mediaan oli 12,5 aastat (vahemikus 3...25), 34 (53,1%) olid nais- ja 30 (46,9%) meessoost, 10,9%-l oli esmane refraktaarne haigus, 89,1%-l oli haiguse ägenemine ning 43,8%-l patsientidest oli tehtud vähemalt üks eelnev hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine. Algdmed, nagu vanus (vanuse mediaan 13,0 aastat, vahemik: 3...25), sugu (46,7% nais- ja 53,3% meessoost), esmane refraktaarsus (10,7%) ja eelnev siirdamine anamneesis (42,7%), olid uuringusse kaasatud patsientidel sarnased. Enamusele Kymriahi infusiooni saanud patsientidest (57/64, 89,1%) manustati sildavat keemiaravi. 60 patsiendile 64-st (93,8%) manustati lümfotsüüte vähendavat keemiaravi uuringusse kaasamise järel ja enne Kymriahi üksikannuse infusiooni.

Efektiivsust hinnati esmase tulemusnäitaja - üldise remissiooni määra (*overall remission rate*, ORR) põhjal, mis hõlmas parimat täielikku ravivastust kui CR või CRi, mis püsis vähemalt 28 päeva kuue kuu jooksul infusiooni järel, mille määras kindlaks IRC ja ka teiseste tulemusnäitajate põhjal, nagu DOR, patsientide arv, kes saavutasid CR või CRi MRD-negatiivse haigusega ning OS. Infusiooni saanute hulgas ilmnis ORR 45-l (70,3%) patsiendil (59,4% CR ja 10,9% CRi). 43-l (67,2%) patsiendil teatati CR/CRi määrast ja MRD negatiivsest luuüdist. DOR mediaani ei saavutatud, 12. kuul oli sündmuste puudumise tõenäosus 70,5%. 24. kuul oli elulemuse tõenäosus 54,7% ning OS mediaan oli 29,9 (95% CI: 15,1, 42,4) kuud. OS tulemusi kinnitati uuendatud OS analüüsil (s.t. OS mediaan 29,9 kuud [95% CI: 15,2, määramata] koos 24-kuulise elulemuse tõenäosusega 57,6%; jälgimisel leitud OS mediaaniga 25,9 kuud); see analüüs hõlmas patsiente, kes olid üle viidud eraldiseisvasse pikaajalisse jälgimisuuringusse. Seitsmel patsiendil (10,9%), kes saavutasid CR/CRi Kymriahi infusiooni järgselt, toimus hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine uuringu ajal remissioonis olles; nendest viiele patsiendile (7,8%) oli võimalik siirdamine teha esimese kuue infusioonijärgse kuu jooksul remissioonis olles. Kaasatud patsientide (n=75) efektiivsusnäitajatest ilmneb 60,0% ORR (50,7% CR ja 9,3% CRi; 57,3% MRD-negatiivse luuüdi korral). Teatatud üldine elulemus uuringusse kaasatud rühmas vastab infusiooni saanud rühmale.

Patsientide erirühmad

Eri vanuseliste alarühmade vahel ei täheldatud erinevusi efektiivsuses ega ohutuses.

Patsiendid aktiivse KNSi leukeemiaga

Neljast aktiivse KNSi leukeemiaga (s.o. KNS-3) patsiendist, kes olid hõlmatud uuringusse B2101J, koges kolm tsütokiinide vabanemise sündroomi (raskusaste 2...4) ja mööduvaid neuroloogilisi häireid (raskusaste 1...3), mis lahenesid 1...3 kuu jooksul pärast infusiooni saamist. Üks patsient suri haiguse progresseerumise tõttu ja ülejäänud kolm patsienti saavutasid CR või CRi ja püsisid elus 1,5...2 aastat pärast infusiooni.

Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL)

Mitmekeskuselises avatud keskses ühe rühmaga II faasi uuringus C2201 (JULIET) hinnati Kymriahi ravi ohutust ja efektiivsust retsidiiveerunud või refraktaarse (r/r) difuusse B-suurrakklümfoomiga (DLBCL) täiskasvanud patsientidel, kes said ≥ 2 süsteemset keemiaravi, sealhulgas rituksimabi ja antratsükliini, või kellel tekkis retsidiiv pärast autoloogset hematopoeetilist tüviraku transplantatsiooni (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Uuringusse C2201 ei kaasatud T-rakkude/histiotsüütide rohke B-suurrakklümfoomiga, primaarse naha B-suurrakklümfoomiga, primaarse keskseinandi B-suurrakklümfoomiga, EBV-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomiga eakatel, Richteri transformatsiooniga ja Burkitti lümfoomiga patsiente.

167-st uuringusse C2201 kaasatud patsiendist 115 said Kymriahi infusiooni. Ligikaudu 31% patsientidest lõpetas uuringu enne Kymriahi infusiooni. 13 patsiendile (8%) ei saanud Kymriahit valmistada. Teised lõpetamise põhjused enne Kymriahi infusiooni olid surm (n=16; 10%), arsti otsus/põhihaiguse süvenemine (n=16; 10%), patsiendi otsus (n=2; 1%), kõrvalekalle protokollist (n=1; 1%) või kõrvaltoimed (n=4; 2%), mis tekkisid kliinilises uuringus Kymriahi valmistamist oodates. Uuringuaegse jälgimise kestuse mediaan, defineeritud kui aeg Kymriahi infusioonist jälgimise lõpetamise või katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist lõppanalüüsis oli 7,7 kuud (vahemik: 0,4...61,0). Mediaanne aeg Kymriahi infusioonist kuni andmete kogumise lõpetamiseni lõppanalüüsis oli 74,3 kuud (vahemik: 58,1...86,6).

Põhiline teave uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsientide algandmete kohta on toodud tabelis 4. Enne uuringuga liitumist või selle ajal koguti kõigilt patsientidelt leukaferesi algmaterjal, mis külmsäilitati. Enamik patsiente (103/115, 90%) said haiguse stabiliseerimiseks sildamist (*bridging*). Sildamise tüüp ja kestus otsustati arsti äranägemise järgi. 107 patsienti 115-st (93%) said enne Kymriahi infusiooni lümfotsüüte vähendavat keemiaravi. Kymriahit manustati üksikannusena ($0,6...6,0 \times 10^8$ CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) intravenoosse infusiooni teel kvalifitseeritud Kymriahi ravikeskuses statsionaarselt ja ambulatoorselt.

Tabel 4 Uuring C2201: uuringusse kaasatud ja infusiooni saanud patsiendirühmade algandmed

	Uuringusse kaasatud N=167 n (%)	Infusiooni saanud N=115 n (%)
Vanus (aastad)		
Keskmine (standardhälve)	56 (12,9)	54 (13,1)
Mediaan (minimaalne – maksimaalne)	58 (22...76)	56 (22...76)
Vanuserühm (aastad) - n (%)		
<65 aasta	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 aasta	47 (28,1)	26 (22,6)
Sugu - n (%)		
Mehed	105 (62,9)	71 (61,7)
Naised	62 (37,1)	44 (38,3)
Eelnev hematopoeetiline tüviraku siirik – n (%)		
Ei	93 (55,7)	59 (51,3)
Jah	74 (44,3)	56 (48,7)
III/IV haigusfaas uuringu alguses - n (%)		
Ei	36 (21,6)	27 (23,5)
Jah	131 (78,4)	88 (76,5)
Eelnevate kasvajavastaste ravide arv – 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)
Haigusseisund - n (%)		
Refraktaarne viimase süsteemse raviga	98 (58,7)	63 (54,8)
Retsidiiv viimase süsteemse raviga	69 (41,3)	52 (45,2)

Kymriahi efektiivsust hinnati esmase tulemusnäitaja- parim üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR)- põhjal. See hõlmas täielikku ravivastust (*complete response*, CR) ja osalist ravivastust (*partial response*, PR) ja selle määras kindlaks sõltumatu hindamiskogu (IRC) koos teisest tulemusnäitajatega, sealhulgas ravivastuse kestus (tabel 5).

Tabel 5 Uuring C2201: efektiivsustulemused retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomiga (DLBCL) täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi

	Uuringusse kaasatud patsiendid N=167	Infusiooni saanud patsiendid N=115
Esmane tulemusnäitaja¹	N=147	N=99
Üldine ravivastuse määr (ORR) (CR+PR)², n (%)	54 (36,7)	54 (54,5)
95% CI	(28,9...45,1)	(44,2...64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Ravivastus 3. kuul	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Ravivastus 6. kuul	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Ravivastuse kestus (DOR)³	N=54	N=54
Mediaan (kuud) (95% CI)	Saavutamata (10,0; NE ⁵)	Saavutamata (10,0; NE ⁵)
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 12. kuul	63,4	63,4
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 24. kuul	60,8	60,8
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 36. kuul	60,8	60,8
% retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 54. kuul	60,8	60,8
Muud teised tulemusnäitajad	N=167	N=115
Üldine elulemus (OS) ⁴		
% elulemuse tõenäosus 12. kuul	41,0	48,2
% elulemuse tõenäosus 36. kuul	29,4	36,6
% elulemuse tõenäosus 60. kuul	25,5	31,7
Mediaan (kuud) (95% CI)	8,2 (5,8...11,7)	11,1 (6,6...23,9)
¹ Esmast tulemusnäitajat analüüsiti kõigil patsientidel, kellele manustati Kymriahit Novartise US rajatistes. ² ORR on CRi või PRi saavutanud parima üldise ravivastusega (BOR, <i>Best Overall Response</i>) patsientide osakaal Lugano hindamiskriteeriumi põhjal (Chelson 2014); infusiooni mitte saanud patsiendid määrati rühma BOR=Teadmata (s.o. ravile mitte alluv). ³ DORi määratleti kui ajavahemikku CRi või PRi saavutamisest kuni retsidiivi või DLBCList tingitud surma tekkeni (ükskõik kumb saabub esimesena). ⁴ OSi määratleti kui aega Kymriahi infusiooni kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani (N=115) ja aega uuringusse kaasatud patsientidel uuringusse kaasamise kuupäevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma kuupäevani (N=167). ⁵ Mittehinnatav.		

41-st patsiendist, kes saavutas CR, oli 16-l patsiendil esmane üldine ravivastus PR, mis arenes aja jooksul CRni; enamik patsiente (13/16) saavutas ülemineku PRst CRni 6 kuu jooksul pärast tisageenlekleutseeli infusiooni. ORR oli järjepidev kõigi alarühmade lõikes.

Follikulaarlümfoom

Avatud mitmekeskuselises ühe rühmaga II faasi uuringus (E2202, N=97) hinnati Kymriahi ravi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) follikulaarlümfoomiga (FL) täiskasvanud patsientidel.

Keskne uuring E2202 (ELARA) hõlmas patsiente, kelle FL oli refraktaarne või retsidiveerunud 6 kuu jooksul pärast teise või hilisema süsteemse ravi lõpetamist (k.a. anti-CD20-antikeha ja alküleeriv aine), retsidiveerunud anti-CD20-antikeha säilitusravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda vähemalt kahe ravi järel, või retsidiveerunud pärast autoloogset hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist (HSCT). Uuringust jäid eemale ägeda või raske infektsiooniga patsiendid ning patsiendid transformeerunud

lümfoomi või teiste agressiivsete lümfoomidega, sealhulgas 3b.raskusastmega FL, eelneva allogeense HSCT patsiendid ning kesknärvisüsteemi aktiivse haaratusega patsiendid.

98-st uuringusse hõlmatud ja leukafereesi läbi teinud patsiendist 97 patsienti said Kymriahi infusiooni. Üks patsient saavutas enne infusiooni täieliku ravivastuse, mis on omistatav viimasele ravi enne infusiooni, ning raviarsti otsusel eemaldati ta uuringust. Patsientidelt enne uuringut või uuringusse sisenemisel leukafereesi käigus kogutud komponendid suunati külmsäilitusse. Kymriahit manustati kõigile uuringus osalenud patsientidele. Uuringu mediaanne jälgimisaeg, määratletud kui periood Kymriahi infusiooni manustamisest kuni jälgimise lõpetamise või jälgimise katkestamiseni enne andmete kogumise lõpetamist, oli 18,6 kuud (vahemik 1,8...29,9). Mediaanne aeg Kymriahi infusiooni manustamisest andmete kogumise lõpetamiseni oli 20,8 kuud (vahemik: 14,4...29,9). Uuring veel kestab.

97-st Kymriahi infusiooni saanud patsiendist oli 94-l uuringueelselt mõõdetav haigus vastavalt sõltumatule hindamiskogule (*Independent Review Committee, IRC*) ning nende andmed on koondatud efektiivsusanalüüsi andmekogumisse (*efficacy analysis set, EAS*).

Tabelis 6 on toodud uuringueelsed andmed uuringusse hõlmatud patsientide ja EAS kohta. Ligikaudu pooled (44/94; 47%) patsientidest said sildavat ravi haiguse stabiliseerimiseks leukafereesi ja Kymriahi infusiooni vahelises perioodis; kõik patsiendid said lümfootsüüte vähendavat keemiaravi. Kymriahit manustati üksikannuse veenisisesel infusioonina kvalifitseeritud ravikeskuses patsientidele, kes olid sel ajal hospitaliseeritud või said ravi Kymriahiga päevaravis (18%),

Tabel 6 Uuring E2202: Uuringueelsed andmed uuringusse hõlmatud ja EAS patsiendipopulatsioonide kohta

	Uuringusse kaasatud N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Vanus (aastad)		
Keskmine (standardhälve)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediaan (minimaalne – maksimaalne)	57,5 (29...73)	57,0 (29...73)
Vanuse kategooria (aastad) – n (%)		
<65 aastat	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 aastat	24 (24,5)	24 (25,5)
Sugu – n (%)		
Mehed	65 (66,3)	64 (68,1)
Naised	33 (33,7)	30 (31,9)
III...IV staadiumi haigus uuringu alguses – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Kõrge FLIPI skoor¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Massiivne haigus uuringueelselt² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Eelnevate kasvajaavastaste ravide arv – 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)
Mediaan (minimaalne – maksimaalne)	4,0 (2,0...3,0)	4,0 (2,0...13,0)
Haiguse staatus – n (%)		
Refraktaarne viimasele ravile	76 (77,6)	74 (78,7)
Retsidiveerunud viimase ravi järgselt	17 (17,3)	17 (18,1)
Topeltrefraktaarsus³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Eelnenud hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Eelnev PI3K inhibiitor – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Infusiooni saanud patsiendid, kellel oli uuringueelselt mõõdetav haigus vastavalt sõltumatule hindamiskogule (IRC) ja kelle andmeid on kasutatud efektiivsusanalüüsis. ¹ FLIPI koosneb viiest prognostilisest tegurist; FLIPI = summa (prognostilise teguri olemasolu="Jah"); madal: 0...1 kriteeriumi esinemine; keskmine: 2 kriteeriumi esinemine; kõrge: 3 või enama kriteeriumi esinemine. ² Massiivne haigus on määratletud IRC poolt piltdiagnostikal ilmneva sõlme või sõlmevälise kasvaja massina, mille läbimõõt on >7 cm, või vähemalt 3 sõlme paikmena, millest igaühe läbimõõt on >3 cm. ³ Topeltrefraktaarsus tähendab ravivastuse puudumist või haiguse retsidiveerumist kuue kuu jooksul pärast ravi anti-CD20-antikehade ja alküleerivate ainetega mis tahes režiimil. ⁴ POD24: Esmane refraktaarsus või haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul alates esimesest anti-CD20 monoklonaalseid antikehi sisaldavast ravist.		

Efektiivsust hinnati täieliku ravivastuse määra (CRR) esmase tulemusnäitaja abil, mida jälgiti alates infusioonist kuni haiguse progresseerumise või uue ravi alguseni. CRR määrati IRC poolt arvestades Lugano hindamiskriteeriume (Cheson 2014). Teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine ravivastuse määr (ORR), ravivastuse kestus (DOR), progressioonivaba elulemus (PFS), üldine elulemus (OS). Mediaanne aeg uuringusse kaasamisest kuni infusiooni saamiseni oli 46 päeva (vahemik: 23 kuni 127). Infusioonijärgselt toimus staatuse hindamine esimest korda 3. kuul.

Tabel 7 Uuring E2202: efektiivsustulemused retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarlümfoomiga (FL) täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi

	Uuringusse kaasatud patsiendid N=98	EAS* N=94
Täielik ravivastuse määr (CRR)¹, vastavalt IRC n (%) 95% CI	67 (68,4) (58,2...77,4)	65 (69,1) (58,8...78,3)
Üldine ravivastuse määr (ORR)², vastavalt IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Ravivastuse kestus (DOR)³, vastavalt IRC	N=84	N=81
Mediaan (kuud) (95% CI)	NE (20,9; NE)	NE (15,6; NE)
% retsidiiviva elumuse tõenäosus 9. kuul (95% CI)	75,9 (64,8...83,9)	76,2 (64,9...84,3)
CI=usaldusvahemik, NE=mittehinnav		
* Infusiooni saanud patsiendid, kellel oli uuringueelselt mõõdetav haigus vastavalt sõltumatule hindamiskogule (IRC) ja kelle andmeid on kasutatud efektiivsusanalüüsis.		
¹ Esmaseks tulemusnäitajaks oli CRR, määratud IRC poolt Lugano hindamiskriteeriumi põhjal (Cheson 2014) ja see on täielikust ravivastusest (CR) parima üldise ravivastuse (BOR) saavutanud patsientide osakaal. Patsiendid, kes ei saanud infusiooni, loeti ravile mittealluvateks.		
² ORR on CRi või osalise ravivastuse (PR) saavutanud parima üldise ravivastusega (BOR, <i>Best Overall Response</i>) patsientide osakaal. Patsiendid, kes ei saanud infusiooni, loeti ravile mittealluvateks.		
³ DORi määratleti kui ajavahemikku CRi või PRi saavutamisest kuni retsidiivi või FLi tingitud surma tekkeni (ükskõik kumb saabub esimesena).		

Kõik ravivastusega patsiendid saavutasid esimese ravivastuse (CR või PR) 3. kuul, esimeseks ravitulemuse hindamiseks infusiooni järel. 65-st lõpuks CRi saavutanud patsiendist saavutasid 15 (16%) esmalt PRi. Enamusel nendest patsientidest muutus PR CRks 6 kuu jooksul infusiooni järel. Ükski Kymriahi infusiooni saanud patsient ei läinud siirdamisele ravivastuse ajal (CR või PR).

Tõenäosus, et patsiendil püsib ravivastus (DOR) ≥ 9 kuud, oli 76% (95% CI: 64,9...84,3), samal ajal kui tõenäosus, et CRi saavutanud patsiendil püsib ravivastus ≥ 9 kuud, oli 87% (95% CI: 75,6...93,3).

Alarühmade analüüsides ilmnis üldiselt ühtlane CRR kõigis alarühmades, kaasa arvatud järgmistest kõrget riski prognoosivates alarühmades: kõrge FLIPI skoor (63% CRR), eelnev HSCT (66% CRR), POD24 (59% CRR) ja topeltrefraktaarsus (66% CRR).

Patsientide erirühmad

Andmeid pole piisavalt, et määrata, kas erinevate vanuselist alarühmade vahel on efektiivsuses või ohutuses erinevusi, kuigi kliiniline kasu ja ohutuskogemus eakatel, üle 65-aastastel DLBCLi ja FLiga patsientidel (vastavalt 23% ja 24,7% uuringupopulatsioonist) on võrdeline kogemusega üldrahvastikul.

Lapsed

Uuring B2401

Rahvusvahelise vere ja lüüdi siirdamise uuringute keskuse (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*, CIBMTR) ning Euroopa vere ja lüüdi transplantatsiooni ühingu (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) registreeritud põhjal viidi läbi vaatlusuuring (B2401), et koguda pikaajalisi ohutuse ja efektiivsuse andmeid tisageenlekleutseeliga infusiooni saanud patsientidel. Vaheandmete kuupäeval hõlmas uuring 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) r/r B-rakulise ALLiga last ja noort täiskasvanud patsienti. Kymriahi valmistamine alla 3-aastastele ja väiksema kehakaaluga lastele oli võimalik; 43 patsienti (CIBMTR: 40, EBMT: 3) olid infusiooni saamise ajal alla 3 aasta vanused. R/r B-rakulise ALLiga laste ja noorte täiskasvanud patsientide

mediaanne aeg Kymriahi infusiooni saamisest kuni vaheandmete kuupäevani oli 11,8 kuud CIBMTR ja 9,0 kuud EBMT põhjal.

Efektiivsuse kogumisse (n=33) kaasatud alla 3 aasta vanuste laste hulgas teatati CR (sealhulgas CRi) saavutamisest BORina 26 patsiendil (78,8%) (95% CI: 61,1...91,0) ja kõik 15 CR (sealhulgas CRi) saavutanud patsienti koos teadaoleva MRD andmetega olid järelkontrollis MRD-negatiivsed. Hinnanguline DOR määr 12. kuul oli 62,7% (95% CI: 25,0...81,3).

Üldine ohutus r/r B-rakulise ALLiga alla 3 aasta vanustel lastel vastas üldiselt tisageenlekleutseeli teadaolevale ohutusprofiilile.

Uuring C2202

Tisageenlekleutseeli (C2202, BIANCA) II faasi uuring viidi läbi 33-l infusiooni saanud retsidiveerunud või refraktaarse küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga (NHL) lapsel ja noorel täiskasvanud patsiendil. 33-st tisageenlekleutseeliga infusiooni saanud patsiendist oli 28 patsiendil mõõdetav haigus enne infusiooni saamist ja nende andmed koondati efektiivsusanalüüsi andmekogumisse (*Efficacy Analysis Set*, EAS).

EAS hõlmas Burkitti lümfoomiga (n=15), difuusse B-suurrakklümfoomiga (n=8), primaarse medistinaalse B-rakulise lümfoomiga (n=3), hall-ala lümfoomiga (n=1) ja MYC ja BCL2 ümberkorraldustega kõrgetasemelise lümfoomiga (n=1) patsiente. Nende patsientide mediaanne vanus oli 14,0 aastat (vahemik: 3...22), 9 (32,1%) olid naissoost ja 19 (67,9%) meessoost. Eelneva raviliini mediaanne arv oli 1 (vahemik: 1...3), 17,9% patsientidest oli eelnevalt saanud ühte hematopoeetilist tüviraku transplantatsiooni. Kõik patsiendid ühe erandiga (96,4%) said tisageenlekleutseeli ooteajal sildavat keemiaravi. Patsiendid said tisageenlekleutseeli heakskiidetud annust laste ALL näidustusel.

EAS tulemused näitasid ORR-i 32,1% (95% CI: 15,9...52,4), CR oli 7,1%. Alarühma analüüs viitas madalamale ORR-ile Burkitti lümfoomiga patsientidel (20%, 95% CI: 4,3...48,1) võrreldes difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidega (37,5%, 95% CI: 8,5...75,5) või teiste uuringusse arvatud diagnoosidega (60,0%, 95% CI: 14,7...94,7).

Üldine ohutus lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel CD19+ r/r küpse B-rakulise NHL-ga, kes said infusiooni tisageenlekleutseeliga uuringus C220, vastas tisageenlekleutseeli teadaolevale ohutusprofiilile. Uusi ohutussignaale ei täheldatud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Kymriahiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta B-rakulise lümfoblastse lümfoomi korral (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Kymriahi infusiooni r/r B-rakulise ALLiga lastele ja noortele täiskasvanutele, r/r DLBCLiga patsientidele ning r/r FLiga patsientidele esines tisageenlekleutseeli tüüpiliselt esialgne kiire ekspansioon, millele järgnes aeglasem biekspponentsiaalne langus. Kõigi näidustuste puhul seostati suurt isikutevahelist varieeruvust *in vivo* kokkupuute mõõdikutega ($AUC_{0...28p}$ ja C_{max}).

Rakuline kineetika B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel

Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajate kokkuvõtte lastel ja noortel täiskasvanud B-rakulise ALLiga patsientidel on toodud tabelis 8. Maksimaalne ekspansioon (C_{max}) oli ligikaudu 1,5 korda suurem CR/CRi patsientidel (n=14) kui ravivastust mittesaavutanud (NR) patsientidel (n=10), mõõdetuna qPCR abil. Hilisemat ja madalamat ekspansiooni täheldati ravivastust mittesaanud patsientidel, võrreldes CR/CRi patsientidega.

Tabel 8 Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajad r/r B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel ja noortel täiskasvanutel (uuringud B2202 ja B2205J)

Näitaja	Koondstatistika	Ravivastuse saavutanud patsiendid (CR/CRi) N=114	Ravivastuseta patsiendid (NR) N=12
C _{max} (koopiat/μg)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	32 900 (173,8), 114	21 900 (80,7), 10
T _{max} (päev)	Mediaan [min;max], n	9,85 [5,70...54,8], 114	20,1 [12,6...62,7], 10
AUC _{0-28p} (koopiat/μg*päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	286 000 (194,9), 114	232 000 (104,5), 8
T _½ (päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
T _{viimane} (päev)	Mediaan [min;max], n	190 [17,8...1860], 114	28,8 [13,9...888], 11

Rakuline kineetika difuusse B-suurrakklümfoomiga täiskasvanud patsientidel

Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajate kokkuvõte DLBCLiga patsientidel on toodud allpool tabelis 9.

Tabel 9 Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajad r/r difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel

Näitaja	Koondstatistika	Ravivastuse saavutanud patsiendid (CR ja PR) N=44	Ravivastuseta patsiendid (SD/PD/teadmata) N=71
C _{max} (koopiat/μg)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	6070 (256,8), 44	5000 (391,7), 67
T _{max} (päev)	Mediaan [min;max], n	9,02 [5,78...27,7], 44	8,84 [0,994...26,7], 67
AUC _{0-28p} (koopiat/μg*päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
T _½ (päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
T _{viimane} (päev)	Mediaan [min;max], n	930 [17,1...1830], 44	41,9 [0,994...1480], 67

Rakuline kineetika follikulaarlümfoomiga patsientidel

Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika parameetrite kokkuvõte parima üldise ravivastuse saavutanud (BOR) patsientidel on toodud tabelis 10.

Ravivastuse saavutanud patsientide geomeetriline keskmine AUC_{0-28p} ning geomeetriline keskmine C_{max} olid vastavalt 2,9 korda ja 2,1 korda kõrgemad ravile mittevastanute omast.

Tabel 10 Tisageenlekleutseeli rakulise kineetika näitajad r/r follikulaarlümfoomiga patsientidel

Näitaja	Koondstatistika	Ravivastuse saavutanud patsiendid (CR ja PR) N=81	Ravivastuseta patsiendid (SD/PD) N=12
C _{max} (koopiat/μg)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
T _{max} (päev)	Mediaan [min;max], n	9,92 [2,62...28,0], 67	13,0 [7,73...16,0], 8
AUC _{0-28p} (koopiat/μg*päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T _{1/2} (päev)	Geomeetriline keskmine (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T _{viimane} (päev)	Mediaan [min;max], n	191 [19,9...558], 73	107 [18,7...366], 10

Biojaotuvus

B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel on tisageenlekleutseeli leidunud veres ja luuüdis vastavalt kuni 5 aastat ja 6 kuud. Tisageenlekleutseeli jagunemine vere ja luuüdi vahel oli luuüdis 28. päeval 50% suurem kui veres, samal ajal kui vastavad väärtused 3. ja 6. kuul olid mõlemal juhul 67% (uuringud B2202 ja B2205J). Tisageenlekleutseel tungib ka tserebrospinaalvedelikku, kus see B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel (uuring B2101J) püsib kuni 1 aasta.

DLBCLiga täiskasvanud patsientidel (uuring C2201) on tisageenlekleutseeli leitud kuni 5 aasta jooksul perifeerses veres ja kuni 9 kuu jooksul luuüdis täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel. Tisageenlekleutseeli jagunemine vere ja luuüdi vahel oli luuüdis 28. päeval peaaegu 70% suurem kui veres ning 3. kuul 50% nii ravivastuse saavutanud kui ravivastuseta patsientidel.

FLiga täiskasvanud patsientidel (uuring E2202) on tisageenlekleutseeli leitud kuni 18 kuu jooksul perifeerses veres ja kuni kolme kuu jooksul luuüdis täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel. Tisageenlekleutseeli jagunemine vere ja luuüdi vahel oli luuüdis 28. päeval peaaegu 54% suurem kui veres nii ravivastuse saavutanud kui ravivastuseta patsientidel.

Eritumine

Kymriahi eliminatsiooniprofiil hõlmab biekspponentsiaalset langust perifeerses veres ja luuüdis.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Puudub selge seos annuse ja AUC_{0-28p} või C_{max} väärtuste vahel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Rakulise kineetika näitajate *versus* vanuse (22...76 aastat DLBCLiga ning 29...73 aastat FLiga patsientidel) hajuvusgraafikud ei näidanud olulist seost rakulise kineetika näitajate (AUC_{0-28p} ja C_{max}) ja vanuse vahel.

Sugu

Sugu ei ole määratletud olulise tunnusena, mis mõjutaks tisageenlekleutseeli ekspansiooni B-rakulise ALLi, DLBCLiga ja FLiga patsientidel. Ravi Kymriahiga sai uuringus B2202 43% nais- ja 57% meespatsienti, uuringus C2201 38% nais- ja 62% meespatsienti ning uuringus E2202 34% nais- ja 66% meespatsienti. Samas selgus uuringus E2202, et ekspositsiooniparameetrite (C_{max} ja AUC_{0...28p}) geomeetriselised keskmised olid naispatsientidel vastavalt 111% ja 106% kõrgemad kui

meespatsientidel. Ekspansiooni seost sooga on keeruline tõlgendada kattuvate vahemike ja isikutevahelise suure varieeruvuse tõttu.

Rass/etniline kuuluvus

On piiratud hulgal andmeid rassi/etniline kuuluvuse mõju kohta Kymriahi ekspansioonile ALLiga lastel ja noortel täiskasvanutel, DLBCLi ning FLiga patsientidel. Uuringus B2202 oli 73,4% patsientidest valge rassi esindajad, 12,7% asiaadid ja 13,9% muu etnilise kuuluvusega patsiendid. Uuringus C2201 olid 85% patsientidest valge rassi esindajad, 9% asiaadid, 4% mustanahalised/afroameerika päritolu patsiendid ning kolme patsiendi (3%) rass oli teadmata. Uuringus E2202 olid 75% patsientidest valge rassi esindajad, 13% asiaadid, 1% mustanahalised/afroameerika päritolu patsiendid ning 10%-l juhtudest oli rass teadmata.

Kehakaal

ALLi, DLBCLi ja FLiga patsientidel ei näidanud qPCR rakulise kineetika näitajate *versus* kehakaalu hajuvusgraafikud kehakaalu vahemiku (ALL: 14,4...137 kg; DLBCL: 38,3...186,7 kg; FL: 44,3...127,7 kg) puhul selget seost rakulise kineetika näitajate ja kehakaalu vahel.

Eelnev siirdamine

Eelnev siirdamine ei mõjutanud Kymriahi ekspansiooni/püsivust B-rakulise ALLiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel, DLBCLiga täiskasvanud patsientidel ega FLiga täiskasvanud patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kymriahi mittekliinilised ohutusuuringud hindasid transdutseeritud T-rakkude võimalikku kontrollimatut kasvu *in vitro* ja *in vivo* ning annusega seotud toksilisust, biojaotumist ja püsivust. Nende uuringute põhjal taolisi riske ei tuvastatud.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Genotoksilisuse ja kartsinogeensusu uuringud närilistel ei ole sobivad sisestusmutageneesi riski hindamiseks geneetiliselt modifitseeritud rakke sisaldavate ravimite puhul. Puuduvad muud vastavad loomudelid.

In vitro ekspansiooni uuringutes tervetelt doonoritelt ja patsientidelt saadud CAR-positiivsete T-rakkudega (Kymriah) ei ilmnenud T-rakkude transformatsiooni ja/või immortalisatsiooni tunnuseid. *In vivo* uuringud immuunkomprimeeritud hiirtega ei näidanud rakkude ebanormaalse kasvu ega rakkude klonaalse ekspansiooni ilminguid kuni 7 kuu jooksul, mis on pikim tähendusrikas vaatlusperiood immuunkomprimeeritud hiirte mudelite puhul. Lentiviirusvektori sisestuskoha genoomianalüüs tehti 14 doonorilt (12 patsiendilt ja 2 tervelt vabatahtlikult) saadud Kymriahi preparaatidel. Puudusid eelisintegratsiooni tunnused huvipakkuvate geenide läheduses või huvipakkuvate integratsioonikohtadega rakkude eelisvohamine.

Reproduktsioonitoksilisus

Mittekliinilisi reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud, sest puudub vastav loomudel.

Noorloomade uuringud

Noorloomade toksilisusuuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glükoos
Naatriumkloriid
Humaanalbumiini lahus
Dekstraan 40 süstimiseks
Dimetüülsulfoksiid
Naatriumglükonaat
Naatriumatsetaat
Kaaliumpkloriid
Magneesiumkloriid
Naatrium-N-atsetüültrüptofanaat
Naatriumkaprülaat
Alumiinium
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

9 kuud.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada. Pärast sulatamist peab preparaati hoidma toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja 30 minuti jooksul infundeerima, et säilitada toote maksimaalne elujõulisus, hõlmates võimalikku katkestust infusiooni ajal.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kymriahit tuleb säilitada ja transportida temperatuuril ≤ -120 °C, nt külmsäilitamise mahutis vedela lämmastiku aurufaasis ja see peab jääma külmutatuks hetkeni, kuni patsient on raviks valmis. See tagab patsiendile elujõuliste rakkude manustamise. Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ning kasutamise, manustamise või implanteerimise vahend

Etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikott koos polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonisüsteemi ja *luer-lock*-korgiga suletud *luer-spike* ühenduslüluga. Need kotid sisaldavad vastavalt kas 10-30 ml (50 ml kotid) või 30-50 ml (250 ml kotid) rakudispersiooni.

Iga infusioonikott asub kaitsepakendis.

Üks individuaalne raviannus koosneb 1 või mitmest infusioonikotist.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kymriahit tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravim sisaldab inimvererakke. Kymriahit käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseelne ettevalmistus

Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Kymirahi infusioonikottidel olevale unikaalsele patsienditeabele ja saatedokumentidele. Manustatavate infusioonikottide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on esitatud partiispetsiifilistel dokumentidel.

Kymriahi sulatamise ja infusiooni aeg peavad olema koordineeritud. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt kinnitada ja kohandada sulatamisega nii, et Kymriah on infundeerimiseks saadaval siis, kui patsient on valmis. Kui Kymriah on toatemperatuurini (20 °C...25 °C) sulanud, manustatakse see infusiooni teel 30 minuti jooksul, et säilitada preparaadi maksimaalne elujõulisus; see aeg hõlmab võimalikku katkestust infusiooni ajal.

Infusioonikoti(-kottide) kontrollimine ja sulatamine

Preparaati ei tohi sulatada enne, kui ollakse valmis seda manustama.

Infusioonikott tuleb ülessulatamise ajal asetada teise, steriilse koti sisse, et kaitsta ühenduskohti saastumise eest ja vältida pritsmeid koti ebatõenäolise lekke korral. Kymriahit peab sulatama temperatuuril 37 °C kas vesivanni või kuivsulatamise meetodil seni, kuni infusioonikotis pole enam nähtavaid osakesi. Kotid peab otsekohe sulatusvahendilt eemaldama ja hoidma kuni infundeerimiseni toatemperatuuril (20 °C...25 °C). Kui raviannuseks manustatakse rohkem kui üks infusioonikott (ühe annuse moodustavate kottide arvu kohta vaadata partiisertifikaadilt), peab järgmise koti üles sulatama alles siis, kui eelneva koti sisu on infundeeritud.

Kymriahit ei tohi töödelda. Näiteks ei tohi Kymriahit enne infusiooni pesta (tsentrifuugida ja uues keskkonnas resuspendeerida).

Infusioonikotti (-kotte) peab enne ülessulatamist võimalike aukude ja lõhede suhtes kontrollima. Kui infusioonikott tundub olevat kahjustatud või lekib, ei tohi seda infundeerida ja selle peab hävitama vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käsitlemise protseduuridele.

Manustamine

Kymriahi intravenoosse infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on immuunsupresseeritud patsientide ravikogemus ning kes on saanud ettevalmistuse anafülaksia raviks. Tsütokiinide vabanemise sündroomi korral tuleb tagada, et vähemalt üks annus totsilizumabi patsiendi kohta ja erakorralise ravi varustus oleksid käepärast enne infusiooni. Ravikeskustele peavad totsilizumabi lisaannused olema kättesaadavad 8 tunni jooksul. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad kohapeal enne infusiooni olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Patsiendi isik peab ühtima patsiendiandmetega infusioonikotil. Kymriah on ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte ühelgi tingimusel manustada teisele patsiendile.

Kymriah manustatakse intravenoosse infusioonina lateksivaba infusioonisüsteemi kaudu, mis ei sisalda leukotsüütide filtrit, ligikaudu 10...20 ml minutis isevoolu teel. Manustada tuleb kogu infusioonikoti(-kottide) sisu. Süsteemi eeltäitmiseks enne infusiooni ja infusioonijärgseks loputamiseks kasutatakse steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Kui kogu Kymriahi maht on manustatud, tuleb infusioonikotti loputada 10...30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada võimalikult paljude rakkude manustamine patsiendile.

Kui Kymriahi manustatav maht on ≤ 20 ml, võib alternatiivse manustamismeetodina kasutada intravenoosset boolust.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Kymriahiga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Kymriahiga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohhtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1297/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. aprill 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Ameerika Ühendriigid

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Põhipunktid

Totsilizumabi kättesaadavus ja raviasutuse kvalifikatsioon

Müügiloa hoidja tagab, et haiglad ja nendega seotud KYMRIAHi väljastavad keskused on kvalifitseeritud vastavalt kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammidele:

- tagades kohapeal viivitamatu ühe totsilizumabi annuse kättesaadavuse patsiendi kohta enne KYMRIAHi infusiooni. Raviasutusel peab olema ligipääs totsilizumabi täiendavale annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, tagab müügiloa hoidja, et kohapeal on saadaval totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;
- tagades, et patsiendi ravisse kaasatud tervishoiutöötajad on läbinud teavitusprogrammi.

Teavitusprogramm

Enne KYMRIAHi turule toomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kooskõlastama teavitusprogrammi sisu ja vormi vastava pädeva asutusega.

Tervishoiutöötaja teavitusprogramm

Müügiloa hoidja tagab, et igas KYMRIAHi turustavas liikmesriigis on KYMRIAHi raviga kokkupuutuvatele arstidele, väljastavatele ja manustavatele tervishoiutöötajatele jaotatud juhenddokument, mis:

- hõlbustab tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete tuvastamist;
- hõlbustab tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete käsitlemist;
- tagab tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete vastava jälgimise;
- tagab teadlikkuse T-rakulise sekundaarse pahaloomulise kasvaja riskist;
- hõlbustab kogu olulise informatsiooni edastamise patsientidele;
- tagab kõrvaltoimete vastava ja asjakohase aruandluse;
- tagab üksikasjalike juhiste andmise sulatamisprotseduuri kohta;
- tagab, et enne patsiendi ravimist on kohapeal olemas totsilizumab igale patsiendile; erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Raviameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad enne infusiooni olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Patsiendi teavitusprogramm

Patsiente tuleb teavitada ja neile selgitada:

- KYMRIAHi seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riske;
- et nendest sümptomitest on vaja viivitamatult oma raviarsti teavitada;
- et pärast KYMRIAHi infusiooni on vaja jääda KYMRIAHi manustamise asukoha vahetusse lähedusse vähemalt 4 nädalaks;
- et patsiendikaarti on alati vaja endaga kaasas kanda.

- **Müügilooajärgsed kohustused**

Müügilooa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügilooa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Kymriahi edasise ohutuse, sealhulgas pikaajalise ohutuse iseloomustamiseks peab taotleja läbi viima ja esitama uuringu, mis põhineb haigusregistrist saadud andmetel ALLiga ja DLBCLiga patsientidel.	Ajakohastatud aruanded: iga-aastased ohutusaruanded ja 5-aasta vahearuanded Uuringutulemuste lõpparuanne: detsember 2038

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

INFUSIOONIKOTI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
tisageenlekleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed T-rakud, mida on *ex vivo* geneetiliselt modifitseeritud, kasutades anti-CD19 kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kodeerivat lentiviirusvektorit.
Sisaldab $1,2 \times 10^6$ kuni 6×10^8 CAR+ elujõulisi T-rakke.

Sisaldab inimrakke.

3. ABIAINED

Abiained: glükoos, naatriumkloriid, humaanalbumiini lahus, dekstraan 40 süstimiseks, dimetüülsulfoksiid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, naatrium-N-atsetüültrüptofanaat, naatriumkaprülaat, alumiinium, süstevesi. Rohkem teavet vaata pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon
10-50 ml ühes kotis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne
Mitte kasutada leukotsüütide filtrit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida temperatuuril $\leq -120\text{ }^{\circ}\text{C}$; sulatada vahetult enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. PARTII NUMBER ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Nimi:
Sünnikuupäev:
Aph ID/DIN:
SEC:
Partii nr:
Kott x

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile või hooldajale

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon tisageenlekleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist teile (või teie lapsele) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Arst annab teile patsiendikaardi. Lugege seda hoolikalt ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendikaarti alati arstile või meditsiiniõele, kui käite ambulatoorsel visiidil või kui lähete haiglasse.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Infolehes toodud teave on mõeldud teile või teie lapsele – kuid infolehes on kasutatud lihtsalt „teie“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kymriah ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kymriahi manustamist
3. Kuidas Kymriahit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kymriahit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kymriah ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Kymriah

Kymriah, tuntud ka nimega tisageenlekleutseel, valmistatakse teie enda vere valgelibledest, mida nimetatakse T-rakkudeks. T-rakud on vajalikud, et immuunsüsteem (keha kaitsemehhanism) korralikult töötaks.

Kuidas Kymriah toimib?

T-rakud võetakse teie verest ja uus geen pannakse T-rakkudesse, et nad sihtmärgistaksid vähirakud teie kehas. Kui Kymriah manustatakse infusiooni teel teie vereringesse, leiavad muudetud T-rakud vähirakud üles ja tapavad need.

Milleks Kymriahit kasutatakse

Kymriahit kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- **B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (*B-cell acute lymphoblastic leukaemia*, B-rakuline ALL)** – vähivorm, mis kahjustab teatud teisi vere valgeliblede tüüpe. Ravimit võib kasutada antud vähiga lastel ja noortel täiskasvanutel vanuses kuni ja kaasa arvatud 25 aastat, kui ei ole ravivastust varasemale ravile, on tagasi tulnud kaks või enam korda või on tagasi tulnud pärast tüvirakkude siirdamist;
- **diffuusne B-suurrakklümfoom (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL)** – vähivorm, mis kahjustab teatud tüüpi vere valgeliblesid, peamiselt lümfisõlmedes. Ravimit võib kasutada antud vähiga täiskasvanutel (alates 18 aasta vanusest), kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravivastust kahele või enamale varasemale ravile;
- **follikulaarlümfoom (FL)** – vähivorm, mis kahjustab teatud tüüpi vere valgeliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks, peamiselt lümfisõlmedes. Ravimit võib kasutada antud vähiga täiskasvanutel (alates 18 aasta vanusest), kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravivastust kahele või enamale varasemale ravile.

Kui teil on küsimusi Kymriahi toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Kymriahi manustamist

Kymriahit ei tohi teile manustada:

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga;
- kui teile ei või teha lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis vähendab valgeliblede arvu teie veres.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kymriah valmistatakse teie enda vere valgelibledest ja seda tohib manustada ainult teile.

Kymriahiga ravitud patsientidel võivad tekkida uut tüüpi vähkkasvaja. Pärast ravi Kymriahi ja sarnaste ravimitega on teatatud patsientidest, kellel on tekkinud vähkkasvaja, mis lähtub T-rakkudest (teatud leukotsüüdid ehk vere valgelibled). Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib lümfisõlmede uus turse või nahamuutused, näiteks uued lööbed või sõlmed.

Teil palutakse liituda registriga vähemalt 15 aastaks, et paremini mõista Kymriahi pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Enne Kymriahi manustamist teavitage oma arsti sellest:

- kui teile on viimase 4 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamine. Teie arst kontrollib, kas teil on transplantaat-peremehe-vastu haiguse nähud või sümptomid. See tekib siis, kui siiratud rakud ründavad teie organismi, põhjustades sellised sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide;
- kui teil on probleeme kopsude, südame või vererõhuga (madal või kõrgenenud);
- kui märkate, et teie vähisümptomid süvenevad. Juhul kui teil on leukeemia, siis võivad nendeks olla palavik, nõrkustunne, igemete veritsemine, verevalumite teke. Juhul kui teil on lümfoom, siis võivad nendeks olla ebaselge palavik, nõrkustunne, öine higistamine, järsk kaalukaotus;
- kui teil on infektsioon. Enne Kymriahi infusiooni tuleb infektsioon välja ravida;
- kui teil on olnud B-hepatiit, C-hepatiit või inimese immuunpuudulikkuse viirusinfektsioon (HIV);
- kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda (vt lõigud „Rasedus ja imetamine“ ja „Rasestumisvastased vahendid naistele ja meestele“ allpool).
- kui saite vaktsiini eelneva 6 nädala jooksul või kui kavatsete end lähikuudel vaksineerida.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Kymriahi manustamist nõu oma arstiga.

Analüüsid ja uuringud

Enne Kymriahi manustamist teie arst:

- kontrollib teie kopsu, südant ja vererõhku;
- uurib teid infektsiooninähtude suhtes; enne Kymriahi manustamist tuleb igasugune infektsioon välja ravida;
- kontrollib, kas teie lümfoom või leukeemia süveneb;
- uurib teid transplantaat-peremehe-vastu haiguse nähtude suhtes, mis võib tekkida pärast siirdamist;
- kontrollib teie vere kusihaepesialdust ja vähirakkude hulka teie veres. See näitab, kas teil on tõenäosus tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Teile võidakse anda ravimeid olukorra ennetamiseks;
- kontrollib B-hepatiidi, C-hepatiidi või HIV nakkuse suhtes.

Pärast Kymriahi manustamist

Õelge oma arstile või õele viivitamata, kui teil on midagi järgnevat:

- palavik- see võib olla põletiku sümptom. Arst kontrollib regulaarselt teie vererakkude arvu, sest vererakkude ja muude verekomponentide hulk võib väheneda;
- Mõõtke oma temperatuuri kaks korda päevas 3...4 nädala jooksul pärast Kymriahi manustamist. Kõrge temperatuuri korral pöörduge kohe arsti poole;
- teadvushäired, deliirium, ärevus, pearinglus, treemor, peavalu, segasus, rahutus, krambid, raskused rääkimisel ja kõnest arusaamisel ja/või tasakaaluhäired. Tavaliselt toimub see esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni, kuid võib juhtuda ka kohe pärast infusiooni. Need võivad olla seisundi, mida nimetatakse immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), sümptomid;
- ülemäärane väsimus, nõrkus ja õhupuudus- see võib olla punaste vererakkude vaeguse sümptom;
- kalduvus veritsemisele või sinikatele- see võib olla vereliistakuteks nimetatud vererakkude madala taseme sümptom.

See võib see mõjutada teatud tüüpi HIV testide tulemusi – küsige selle kohta oma arstilt.

Arst kontrollib regulaarselt teie vererakkude arvu pärast Kymriahi manustamist, sest teie vererakkude ja muude verekomponentide hulk võib väheneda.

Ärge loovutage doonorina verd, organeid, kudesid ega rakke.

Lapsed ja noorukid

- Kogemus Kymriahiga lastel vanuses alla 3 aasta on piiratud.
- Kymriahit ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta DLBCLi raviks. Seda seetõttu, et selles vanuserühmas on kogemus mitte-Hodgkini lümfoomi ravis piiratud.
- Kymriahit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta FLi raviks, sest Kymriahi kasutamist antud vanuserühmas ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Kymriah

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest teised ravimid võivad mõjutada Kymriahi toimet.

Eriti ei tohi teile manustada teatud vaktsiine, mida kutsutakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi kuuri (nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks), et organism Kymriahi rakkude jaoks ette valmistada;
- ravi ajal Kymriahiga;
- pärast ravi, kui immuunsüsteem on taastumas.

Pidage nõu oma arstiga, kui te vajate mõne vaktsiini manustamist.

Enne Kymriahi manustamist õelge oma arstile või õele, kui võtate teie immuunsüsteemi nõrgestavaid ravimeid, nagu näiteks kortikosteroidid, kuna need ravimid võivad mõjutada Kymriahi toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga. See on vajalik, sest Kymriahi toimed rasedatel või imetavatel naistel on teadmata ja see võib kahjustada veel sündimata last või vastsündinut/imikut.

- Kui te jääte pärast Kymriahi ravi rasedaks või arvate end olevat rase, rääkige otsekohe oma arstiga.
- Enne ravi algust tehakse teile rasedustest. Kymriahit tohib manustada ainult juhul, kui rasedustest näitab, et te pole rase.

Rasestumisvastased vahendid naistele ja meestele

Arutage arstiga rasedust juhul, kui olete Kymriahiga ravi saanud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kymriahi ravi järgselt võib osadel inimestel esineda teadvushäireid, segasust ja krampihooge (tõmbused). Seetõttu ärge juhtige autot, töötage tehnikaga ega osalege tähelepanuvõimet nõudvates tegevustes infusioonijärgse 8 nädala jooksul.

Kymriah sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO), dekstraan 40 ja kaaliumi

Ravim sisaldab 24,3 kuni 121,5 mg naatriumi (peamine söögi/lauasoola koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 1 kuni 6%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab dekstraan 40 ja DMSO (ained, mida kasutatakse külmutatud rakkude säilitamiseks), mis mõlemad võivad aeg-ajalt esile kutsuda hingamisraskuseid ja/või pearinglust (võimalikud tõsise allergilise reaktsiooni või ülitundlikkuse reaktsioonid). Teid peab infusiooniperioodi jooksul hoolikalt jälgima.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

3. Kuidas Kymriahit manustatakse

Kymriahit manustab teile alati arst kvalifitseeritud ravikeskuses.

Vere andmine Kymriahi valmistamiseks

Kymriah valmistatakse teie enda vere valgelibledest.

- Arst võtab teie veeni paigaldatud kateetri abil teie verd (protseduuri nimetatakse leukafereesiks). Osa teie vere valgelibledest eraldatakse verest ja ülejäänud veri viiakse veeni tagasi. See võib kesta 3...6 tundi ja seda võib olla vaja korrata.
- Teie vere valgelibled külmutatakse ja saadetakse Kymriahi valmistamiseks. Kymriahi valmistamiseks kulub tavaliselt 3...4 nädalat, kuid see aeg võib varieeruda.
- Kymriah on ravi, mis valmistatakse spetsiaalselt teile.
- Enne Kymriahi manustamist võib arst manustada teile mõne päeva jooksul teatud tüüpi ravi, mida nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks, et organism ette valmistada.

Vähiravi ajal, kui Kymriahit valmistatakse

Sel ajal, kui Kymriahit valmistatakse, võib teie lümfoom või leukeemia süveneda ja teie arst võib otsustada vähi stabiliseerimiseks täiendavat ravi kasutada (tuntakse kui „sildamisravi“). See ravi võib põhjustada kõrvaltoimeid ja need võivad olla tõsised või eluohtlikud. Teie arst teavitab teid selle ravi võimalikest kõrvaltoimetest.

Vahetult enne Kymriahi ravi manustatavad teised ravimid

30...60 minuti jooksul enne Kymriahi manustamist võite saada teisi ravimeid. See aitab ennetada infusiooniga seotud reaktsioone ja palavikku. Nendeks ravimiteks võivad olla:

- parasetamool;
- allergiavastane ravim (antihistamiin), näiteks difenhüdramiin.

Kuidas Kymriahit manustatakse

- Arst kontrollib, kas individuaalsed patsiendiandmed Kymriahi infusioonikotil ühtivad teie isikuga.
- Arst manustab teile Kymriahit infusiooni teel, mis tähendab, et seda manustatakse tilgana toru kaudu veeni. Infusioon kestab tavaliselt alla 1 tunni. Infusiooni ajal jälgib teie arst teid selliste võimaliku sümptomite suhtes, nagu hingamisraskused või pearinglus (allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid).
- Kymriah on ühekordne ravi.

Pärast Kymriahi manustamist

- Vähemalt 4 nädalat pärast Kymriahi manustamist viibige 2 tunni sõidu kaugusel haiglast, kus teid raviti. Esimesel nädalal pärast ravi võib Teie arst soovitada teil kaks-kolm korda või sagedamini haiglasse jälgimisele tulla. Nii saab arst kontrollida, kas teie ravi toimib ja aidata teid kõrvaltoimete tekkimise korral.

Kui jätate vastuvõtu vahele

Kui jätate vastuvõtu vahele, helistage niipea kui võimalik oma arstile või ravikeskusele, et broneerida uus visiit.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui teil tekib mõni järgnevatest kõrvaltoimetest pärast Kymriahi infusiooni. Need probleemid tekivad tavaliselt esimese 8 nädala jooksul pärast infusiooni, kuid võivad ka hiljem areneda:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- kõrge palavik ja külmavärinad. Need võivad olla tõsise seisundi, tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid, mis võivad olla eluohtlikud või surmlõppega. Teised tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid on hingamisraskus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, isutus, väsimus, lihasvalu, liigesevalu, paistetust, madal vererõhk, südamegevuse kiirenemine, peavalu, südame-, kopsu- ja neerupuudulikkus ja maksakahjustus. Need sümptomid tekivad peaaegu alati esimese 14 päeva jooksul pärast ravi Kymriahiga, kuid mõnel patsiendil võivad need ka hiljem avalduda;
- häired, nagu muutunud mõtlemine või vähenenud teadvus, reaalsustaju kadumine, segasusseisund, rahutus, krambihood, raskused rääkimisel ja kõnest arusaamisel, käimisaraskused. need võivad olla immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) sümptomid. Need sümptomid tekivad enamasti esimese 8 nädala jooksul pärast ravi Kymriahiga, kuid mõnel patsiendil võivad need ka hiljem avalduda;
- kuumatunne, palavik, külmavärinad või vappekülm, kurguvalu või suuhaavandid- võimalikud infektsiooninähtud. Mõned infektsioonid võivad olla eluohtlikud või surmlõppega.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- vähirakkude kiire lagunemine, mis põhjustab nende sisu vabanemise vereringesse. See võib häirida mitme elundi tööd, eelkõige neerusid, südant ja närvisüsteemi (tuumori lüüsi sündroom).

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Teised kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks, teavitage kohe oma arsti.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- kahvatu nahk, väsimus, õhupuudus punaste vererakkude madala arvu või madala hemoglobiini tõttu;
- ülemäärane või pikenenud verejooks või verevalumite teke vereliistakute madala arvu tõttu;
- palavik ohtlikult madala vere valgeliblede arvuga;
- infektsioonide tõusnud risk vere valgeliblede ebanormaalselt madala arvu tõttu;
- sagedad ja püsivad infektsioonid langenud antikehade sisalduse tõttu teie veres;
- väsimus, kõrvalekalded südamerütmis, veresoolade, sealhulgas fosfaatide, kaaliumi madala sisalduse tõttu;
- kõrge maksaensüümide või kreatiniinisaldus veres, mis näitab, et teie maks või neerud ei tööta normaalselt;
- vererõhu tõus;
- õhupuudus, vaevaline hingamine, kiire hingamine;

- kõha;
- kõhuvalu, kõhukinnisus;
- luu- ja seljavalu;
- nahalööve;
- pahklude, jäsemete ja näo turse.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- palavik, halb enesetunne, suurenenud maks, naha ja silmade kollakas värvus, raskest immuunaktiivsusest tingitud madal vererakkude arv;
- pearinglus või minestus, õhetus, lööve, sügelus, palavik, õhupuudus või oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu;
- lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, sealhulgas veriroe (võimalikud transplantaat-peremehe-vastu haiguse sümptomid, mis tekivad siis, kui siirdatud rakud ründavad teie rakke);
- valu liigestes kõrge kusiha sisalduse tõttu veres;
- kõrvalekalde vereanalüüsides [kõrge fosfori-, kaaliumi-, kaltsiumi- ja naatriumi-, fibriini d-dimeeri, seerumi ferritiini sisaldus; madal albumiini nimetatava verevalgu, naatriumi- ja magneesiumisisaldus];
- krampid, tõmbused (hood);
- lihasspasmid/krampid veresoolade, sealhulgas kaltsiumi madala sisalduse tõttu;
- tahtmatud kontrollimatud liigutused;
- tahtmatu keha rappumine, raskused kirjutamisel, raskused mõtete sõnastamisel, tähelepanuhäired, unisus;
- surisemine või tuimus, liikumiseraskused närvikahjustuse tõttu;
- nägemishäired;
- janu, tekib vähe uriini, tume uriin, kuiv õhetav nahk, ärrituvus (kõrge veresuhkru sisalduse võimalikud sümptomid);
- kaalulangus;
- närvivalu;
- ärevus, ärrituvus;
- segasuse raske staadium;
- uneraskused;
- õhupuudus, hingamisraskused lamades, jalalaba või jalgade paistetus (võimalikud südamepuudulikkuse sümptomid), kiire või ebaregulaarne südametegevus, südametegevuse lakkamine;
- paistetus ja valu verehüüvete tõttu;
- paistetus vedeliku lekke tõttu veresoontest ümbritsevasse koesse;
- kõhupuhitus ja ebamugavustunne (kõhu suurenemine) vedeliku kogunemise tõttu kõhuõõnde;
- suukuivus, valulik suu, suuveritus;
- kollane nahk ja silmad bilirubiini ebanormaalselt kõrge sisalduse tõttu veres;
- sügelemine;
- liighigistamine, öine higistamine;
- gripitaoline haigus;
- multiorganpuudulikkus;
- vedelik kopsudes;
- ninakinnisus;
- vere hüübimishäired (koagulopaatia, rahvusvahelise normitud suhte tõus, pikenenud protrombiini aeg, vere fibrinogeeni langus, pikenenud aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- kõrvalekalde vereanalüüsides (kõrge magneesiumisisaldus);
- nõrkus või jäsemete või näo halvatus, kõnelemiseraskused (võimalikud insuldi sümptomid langenud verevarustuse tulemusena);
- soe või kiiresti punaseks värvuv nahk;
- kõha, millega eritub röga või vahel verd, palavik, õhupuudus või hingamisraskused;
- raskused liigutuste kontrollimisel.

Harv (võib esineda kuni 1 patsiendil 1000st)

- uus vähiliik, mis algab teatud tüüpi leukotsüütidest, mida nimetatakse T-rakkudeks (T-rakuline sekundaarne pahaloomuline kasvaja).

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal)

- hingamisraskused või pearinglus (allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid);
- jäsemete nõrkus või tuimus, nägemise halvenemine või kadumine, painavad ebaratsionaalsed mõtted, mis ei ole teiste poolt teiega jagatud, peavalu, mälu või mõtlemisvõime nõrgenemine, ebataoline käitumine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kymriahit säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud infusioonikoti sildil pärast „EXP“.

Hoida ja transportida temperatuuril ≤ -120 °C. Sulatada alles vahetult enne kasutamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kymriah sisaldab

- Toimeainet nimetatakse tisageenlekleutseeliks. Iga Kymriahi infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas kontsentratsioonis tisageenlekleutseeli rakudispersiooni, autoloogseid T-rakke, mis on geneetilise modifikatsiooni teel pandud ekspresseerima anti-CD19 kimäärset antigeenireseptorit (CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke). 1 või mitu kotti sisaldavad kokku $1,2 \times 10^6 \dots 6 \times 10^8$ CAR+ elujõulisi T-rakke.
- Teised koostisosad on glükoos, naatriumkloriid, humaanalbumiini lahus, dekstraan 40 süstimiseks, dimetüülsulfoksiid, naatriumglükonaat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, naatrium-N-atsetüültrüptofanaat, naatriumkaprülaat, alumiinium ja süstevesi. Vt lõik 2, „Kymriah sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO), dekstraan 40 ja kaaliumi“.

Ravim sisaldab inimrakke.

Kuidas Kymriah välja näeb ja pakendi sisu

Kymriah on raku infusioonidispersioon. See on saadaval infusioonikotis, mis sisaldab hägusat kuni selget, värvitut kuni kergelt kollakat rakkude dispersiooni. Iga kott sisaldab 10 ml kuni 50 ml dispersiooni.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kymriahit tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravim sisaldab inimvererakke. Kymriahit käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseelne ettevalmistus

Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Kymriahi infusioonikottidel olevale unikaalsele patsienditeabele ja saatedokumentidele. Manustatavate infusioonikottide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on esitatud partiispetsiifilistel dokumentidel.

Kymriahi sulatamise ja infusiooni aeg peavad oleme koordineeritud. Infusiooni aeg tuleb kinnitada eelnevalt ja algusaeg kohandada sulatamisega nii, et Kymriah on infundeerimiseks saadaval, kui patsient on valmis. Kui Kymriah on sulanud ja saavutanud toatemperatuuri (20 °C...25 °C), manustatakse see infusiooni teel 30 minuti jooksul, et säilitada preparaadi maksimaalne elujõulisus, hõlmates võimalikku katkestust infusiooni ajal.

Infusioonikoti(-kottide) kontrollimine ja sulatamine

Preparaati ei tohi sulatada enne, kui ollakse valmis seda manustama.

Sulatamise ajal tuleb infusioonikott panna teise, steriilse koti sisse, et kaitsta ühenduskohti saastumise eest ja vältida pritsmeid koti ebatõenäolise lekke korral. Kymriah tuleb sulatada temperatuuril 37 °C kas vesivanni või kuivsulatamise meetodil, kuni infusioonikotis ei ole enam näha jääd. Pärast sulatamist tuleb kott sulatusseadmest otsekohe eemaldada ja hoida kuni infundeerimiseni toatemperatuuril (20 °C...25 °C). Kui raviannuse manustamiseks on saadud rohkem kui üks infusioonikott (vaadake partii sertifikaadist, mitmest kotist üks annus moodustub), tuleb järgmine kott sulatada alles siis, kui eelneva koti sisu on manustatud.

Kymriahit ei tohi töödelda. Näiteks ei tohi Kymriahit enne infusiooni pesta (tsentrifuugida ja uues keskkonnas resuspendeerida).

Infusioonikotti (-kotte) tuleb enne sulatamist kontrollida võimalike pragude või mõrade suhtes. Kui tundub, et infusioonikott on kahjustatud või lekib, ei tohi selle sisu manustada ja see tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käsitlemise eeskirjadele.

Manustamine

Kymriahi intravenoosse infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on immuunsupresseeritud patsientide ravikogemus ning kes on saanud anafülaksia ravi alase ettevalmistuse. Tsütokiinide vabanemise sündroomi korral tuleb tagada, et vähemalt üks annus totsilizumabi patsiendi kohta ja erakorralise ravi varustus oleksid käepärast enne infusiooni. Ravikeskustele peavad totsilizumabi lisaannused olema kättesaadavad 8 tunni jooksul. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad kohapeal enne infusiooni olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Patsiendi isik peab ühtima patsiendiandmetega infusioonikotil. Kymriah on ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte ühelgi tingimusel manustada teisele patsiendile.

Kymriah manustatakse intravenoosse infusioonina lateksivaba infusioonisüsteemi kaudu, mis ei sisalda leukotsüütide filtrit, ligikaudu 10...20 ml minutis isevoolu teel. Manustada tuleb kogu

infusioonikoti (-kottide) sisu. Süsteemi eeltäitmiseks enne infusiooni ja infusioonijärgseks loputamiseks kasutatakse steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Kui kogu Kymriahi maht on manustatud, tuleb infusioonikotti loputada 10...30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada võimalikult paljude rakkude manustamine patsiendile.

Kui Kymriahi manustatav maht on ≤ 20 ml, võib alternatiivse manustamismeetodina kasutada intravenooset boolust.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Kymriahiga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Kymriahiga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohhtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.