

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Kymriah (tisagenlekleucel) je gensko spremenjeno zdravilo na osnovi avtolognih celic, ki vsebuje celice T, transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR) proti CD19, ki vsebuje mišji enoverižni variabilni fragment (scFv) proti CD19, ta pa je preko humane ročice CD8 in transmembranske regije povezan s kostimulacijsko domeno humane znotrajcelične signalne verige 4-1BB (CD137) in signalno domeno CD3-zeta.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena infuzijska vreča zdravila Kymriah za posameznega bolnika vsebuje tisagenlekleucel v koncentraciji, odvisni od serije, avtolognih celic T, gensko spremenjenih tako, da izražajo himerni antigenski receptor (CAR-pozitivne viabilne celice T) proti CD19. Zdravilo je pakirano v eno ali več infuzijskih vreč, ki skupaj vsebujejo celično disperzijo $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, suspendiranih v raztopini krioprotektanta.

Celična sestava in končno število celic v zdravilu se razlikuje med posameznimi serijami zdravila, ki so pripravljene za vsakega bolnika posebej. Poleg celic T so lahko prisotne tudi celice naravne ubijalke (celice NK).

Ena infuzijska vreča vsebuje 10–30 ml ali 30–50 ml celične disperzije.

Kvantitativne informacije o zdravilu, vključno s številom infuzijskih vreč (glejte poglavje 6), ki jih je treba uporabiti, so navedene v dokumentu, specifičnem za serijo, ki je priložen k zdravilu.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 2,43 mg natrija na mililiter in 24,3 do 121,5 mg natrija na odmerek. Ena vreča vsebuje tudi 11 mg dekstrana 40 in 82,5 mg dimetilsulfoksida (DMSO) na mililiter.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

brezbarvna do rahlo rumenkasta disperzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kymriah je indicirano za zdravljenje:

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

- odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma (FL) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kymriah je treba uporabljati v kvalificiranem zdravstvenem centru. Zdravljenje je treba uvesti po navodilu in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih bolezni ter je usposobljen za uporabo zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom.

V primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS-cytokine release syndrome) morata biti pred infundiranjem za vsakega bolnika na voljo najmanj en odmerek tocilizumaba in oprema za nujno pomoč. Zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnih odmerkov tocilizumaba v 8 urah. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), morajo biti pred začetkom infundiranja namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov.

Izdelava in sproščanje zdravila Kymriah običajno traja 3 do 4 tedne.

Odmerjanje

Zdravilo Kymriah je namenjeno samo za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je sestavljeno iz enega odmerka za infundiranje, ki vsebuje disperzijo za infundiranje CAR-pozitivnih viabilnih celic T v eni ali več infuzijskih vrečah.

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

Koncentracija CAR-pozitivnih viabilnih celic T je odvisna od indikacije in bolnikove telesne mase.

- Za bolnike s telesno maso 50 kg ali manj: odmerek naj bo v razponu od 0,2 do 5×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T na kg telesne mase.
- Za bolnike s telesno maso več kot 50 kg: odmerek naj bo v razponu od 0,1 do $2,5 \times 10^8$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T (ne glede na telesno maso).

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

- Odmerek naj bo v razponu od 0,6 do 6×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (ne glede na telesno maso).

Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi dokument, ki je specifičen za serijo.

Predhodno zdravljenje (kemoterapija za limfodeplecijo)

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

Kemoterapije za limfodeplecijo ni potrebno izvesti v primeru pomembne citopenije, na primer če ima bolnik v zadnjem tednu pred infundiranjem zdravila Kymriah število levkocitov ≤ 1000 celic/ μ l.

Če med zaključkom izvajanja kemoterapije za limfodeplecijo in infundiranjem mine več kot 4 tedne, število levkocitov pri bolniku pa presega 1000 celic/ μ l, je treba pri bolniku pred prejemom zdravila Kymriah kemoterapijo za limfodeplecijo ponovno izvesti.

B-celična akutna limfoblastna levkemija

Priporočen je naslednji režim kemoterapije za limfodeplecijo:

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

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

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

Difuzni velikocelični limfom B in folikularni limfom

Priporočen je naslednji režim kemoterapije za limfodeplecijo:

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

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

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

Premedikacija

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

Klinični pregled pred infundiranjem

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

Spremljanje bolnika po prejemu infuzije

- V prvem tednu po infuziji je treba po presoji zdravnika bolnike pregledati 2- do 3-krat ali še pogostejše glede znakov in simptomov morebitnega sindroma sproščanja citokinov, nevroloških dogodkov in drugih toksičnih učinkov.
- Če zdravnik meni, da je potrebno, je treba bolnika spremljati tudi po preteku prvega tedna po infuziji.
- Zdravniki naj razmislijo o možnosti hospitalizacije bolnika pri pojavu prvih znakov ali simptomov sindroma sproščanja citokinov in/ali nevroloških dogodkov.
- Bolnikom je treba naročiti, naj najmanj 4 tedne po prejemu infuzije ostanejo v bližini kvalificiranega zdravstvenega centra (tako da se lahko v 2 urah vrnejo na to mesto).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

B-celična akutna limfoblastna levkemija

Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri tej skupini bolnikov nista dokazani.

Difuzni velikocelični limfom B in folikularni limfom

Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

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

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

Pediatrična populacija

B-celična akutna limfoblastna levkemija

Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 3 leta, je na voljo le malo izkušenj z uporabo zdravila Kymriah. Trenutno razpoložljivi podatki za to starostno skupino so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Difuzni velikocelični limfom B

Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Folikularni limfom

Varnost in učinkovitost zdravila Kymriah pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Kymriah je namenjeno samo intravenski uporabi.

Priprava bolnika na infundiranje

Zdravilo Kymriah je namenjeno samo za avtologno uporabo. Pred uporabo je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijskih vrečah z zdravilom Kymriah in spremni dokumentaciji. Skupno število infuzijskih vreč, ki jih je treba uporabiti, mora biti potrjeno tudi z informacijami za posameznega bolnika v dokumentu, ki je specifičen za serijo (glejte poglavje 4.4).

Odtaljevanje zdravila Kymriah je treba časovno uskladiti z infundiranjem (prosimo, glejte poglavje 6.6).

Dajanje zdravila

Zdravilo Kymriah je treba dati v obliki intravenske infuzije s pomočjo intravenskega sistema za infundiranje, ki ne vsebuje lateksa, brez filtra za odstranjevanje levkocitov, s hitrostjo infundiranja približno 10 do 20 ml na minuto s težnostnim pretokom.

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

Za podrobna navodila o pripravi, uporabi, ukrepih, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti, in odstranjevanju zdravila Kymriah glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati je treba kontraindikacije za kemoterapijo za limfodeplecijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Avtologna uporaba

Zdravilo Kymriah je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravilo Kymriah se ne sme uporabiti, če se informacije na ovojnini zdravila in dokumentu, ki je specifičen za serijo, ne ujemajo z identiteto bolnika.

Razlogi za odložitev zdravljenja

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

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

Prenos povzročiteljev okužbe

Čeprav je zdravilo Kymriah testirano glede sterilnosti in mikoplazme, obstaja tveganje prenosa povzročiteljev okužbe. Zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Kymriah, morajo zato bolnike po zdravljenju spremljati glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Kymriah, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev. Te informacije so navedene na opozorilni kartici za bolnika, ki jo je po zdravljenju treba dati bolniku.

Aktivna levkemija ali limfom centralnega živčevja

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

Sindrom sproščanja citokinov

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

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov CRS, poleg tega pa je treba bolnike in njihove negovalce seznaniti z možnostjo poznega pojavljanja znakov ali simptomov in jim podati

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

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

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

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

Zdravljenje sindroma sproščanja citokinov v povezavi z zdravilom Kymriah

Za zmanjševanje tveganja za razvoj ali za obvladovanje zapletov CRS (glejte zgoraj) lahko bolniki, zdravljeni z zdravilom Kymriah, kot interventno zdravljenje prejmejo zdravilo, ki deluje proti interleukinu-6, (npr. tocilizumab) skupaj s kortikosteroidnim zdravljenjem ali brez njega. Strategije zdravljenja CRS je mogoče uvesti na osnovi zadnjih relevantnih smernic zdravljenja, kar vključuje ustrezne lokalne smernice, sprejete v ustanovi, oziroma akademsko sprejete smernice.

Za vsakega bolnika mora biti pred infundiranjem zdravila Kymriah na razpolago in pripravljen za uporabo en odmerek tocilizumaba. Zdravstveni center mora imeti v 8 urah urejeno možnost dostopa do dodatnih odmerkov tocilizumaba. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), morajo biti pred začetkom infundiranja v zdravstvenem centru v primeru sindroma sproščanja citokinov namesto tocilizumaba na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje.

Po odmerjanju tocilizumaba in kortikosteroidov se ekspanzija tisagenleklevcela nadaljuje in ta ostaja prisoten v telesu. Bolnike z medicinsko pomembno disfunkcijo srca je treba zdraviti v skladu s standardi obravnave bolnikov v kritičnem stanju in razmisliti o dodatnih ukrepih, kot je pregled z ehokardiografijo. Pri zdravljenju CRS zaradi zdravila Kymriah uporaba zaviralcev dejavnika tumorske nekroze (TNF - tumour necrosis factor) ni priporočena.

Nevrološki neželeni učinki

Pri zdravljenju z zdravilom Kymriah pogosto pride do nevroloških dogodkov, imenovanih tudi sindrom nevrotoksičnosti, povzročene z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), zlasti do encefalopatije, stanja zmedenosti ali delirija, ki so lahko močno izraženi oziroma življenjsko nevarni (glejte poglavje 4.8). Drugi pojavi so vključevali zmanjšano stopnjo zavesti, konvulzije, afazijo in motnje govora. Večina nevroloških dogodkov se je pojavila v prvih 8 tednih po infundiranju zdravila Kymriah in je bila prehodne narave. V nekaterih primerih je do nastopa nevroloških dogodkov prišlo po navedenem obdobju. Mediani čas do nastopa prvih nevroloških dogodkov, ki so nastopili kadarkoli po prejemu infuzije zdravila Kymriah, je bil 9 dni pri B-celični akutni limfoblastni levkemiji, 6 dni pri difuznem velikoceličnem limfomu B in

9 dni pri folikularnem limfomu. Mediani čas do izzvenetja težav je bil 7 dni pri B-celični akutni limfoblastni levkemiji, 13 dni pri difuznem velikoceličnem limfomu B in 2 dni pri folikularnem limfomu. Nevrološki dogodki se lahko pojavijo sočasno s sindromom sproščanja citokinov, po umiritvi simptomov tega sindroma ali v odsotnosti sindroma sproščanja citokinov.

Bolnike je treba opazovati glede nevroloških dogodkov, poleg tega pa je treba bolnike in njihove negovalce seznaniti z možnostjo poznega nastopa dogodkov in jim podati ustrezna navodila. Za zmanjševanje tveganja za razvoj ali za obvladovanje nevroloških toksičnih učinkov (kar vključuje ICANS) (glejte zgoraj), lahko bolniki, zdravljeni z zdravilom Kymriah, prejmejo podporno zdravljenje na osnovi zadnjih relevantnih smernic, kar vključuje ustrezne lokalne smernice, sprejete v ustanovi, oziroma akademsko sprejete smernice.

Okužbe in febrilna nevtropenija

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

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

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

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

Dolgotrajna citopenije

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

Sekundarne maligne novotvorbe, vključno s tistimi, ki so T-celičnega izvora

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kymriah, lahko pride do razvoja sekundarnih malignih novotvorb ali do ponovitve predhodnega raka. O malignih novotvorbah T-celičnega izvora so poročali po zdravljenju hematoloških malignih bolezni s CAR T-celično terapijo, usmerjeno proti BCMA ali CD19, vključno z zdravilom Kymriah. O malignih novotvorbah T-celičnega izvora, vključno s CAR-pozitivnimi malignimi novotvorbami, so poročali v tednih in tudi več let po dajanju CAR T-celične

terapije, usmerjene proti BCMA ali CD19. Znani so smrtni primeri. Bolnike je treba doživljenjsko spremljati glede pojavljanja sekundarnih malignih novotvorb. Če pride do razvoja sekundarnega malignoma, je treba pridobiti navodila za odvzem bolnikovih vzorcev za preiskave.

Hipogamaglobulinemija

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

Sindrom tumorske lize

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

Sočasna prisotnost drugih bolezni

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

Predhodna presaditev matičnih celic

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

Serološko testiranje

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

Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolniku opraviti presejalno testiranje na okužbe z virusom hepatitisa B oziroma hepatitisa C in virusom HIV v skladu s kliničnimi smernicami.

Reaktivacija virusov

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, usmerjena proti limfocitom B, lahko pride do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), kar lahko povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kymriah, ki so prejeli predhodno zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o reaktivaciji virusa John Cunningham (JC), kar je privedlo do progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). Poročali so o primerih s smrtnim izidom.

CD19-negativna B-celična akutna limfoblastna levkemija

Pri bolnikih s CD19-negativno B-celično akutno limfoblastno levkemijo ali z nepotrjenim statusom CD19 uporaba zdravila Kymriah ni priporočena.

Predhodna uporaba zdravil proti antigenu CD19

Pri bolnikih, ki so bili že prej izpostavljeni zdravljenju, usmerjenemu proti antigenu CD19, je izkušenj z uporabo zdravila Kymriah malo. Opažali so določeno aktivnost tisagenleklevecela, vendar je podatkov zaenkrat premalo, da bi lahko ustrezno ocenili profil koristi in tveganj pri teh bolnikih. Če pri bolniku pride do relapsa s CD19-negativno levkemijo po predhodnem zdravljenju proti antigenu CD19, uporaba zdravila Kymriah ni priporočena.

Interferenca z virološkimi testi

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

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, ki so lahko posledica dimetilsulfoksida (DMSO) in dekstrana 40 v zdravilu Kymriah. Vse bolnike je treba v času infundiranja skrbno opazovati.

Dolgoročno spremljanje

Za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Kymriah se pričakuje, da bodo bolniki vključeni v register.

Vsebnost natrija in kalija

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi cepivi med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Kymriah niso preučili. Iz previdnostnih razlogov se cepljenje z živimi cepivi ne priporoča najmanj 6 tednov pred začetkom kemoterapije za limfodeplecijo, med zdravljenjem z zdravilom Kymriah in do imunskega okrevanja po zdravljenju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

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

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

Nosečnost

Podatkov o uporabi tisagenleklevcela pri nosečnicah ni. Za oceno toksičnosti tisagenleklevcela na plod, če ga prejme nosečnica, študij na živalih niso izvedli (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se tisagenleklevecel lahko preko placente prenese v plod in ali lahko deluje toksično na plod ter med drugim povzroči B-celično limfocitopenijo. Zdravila Kymriah ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

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

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Zaradi možnosti pojavljanja nevroloških dogodkov, med drugim spremenjenega psihičnega stanja ali konvulzij, so bolniki, ki prejemajo zdravilo Kymriah, 8 tednov po prejemu infuzije v nevarnosti, da pri njih pride do stanj spremenjene ali zmanjšane zavesti ali zmanjšane sposobnosti koordinacije gibov, zato se morajo v tem času izogibati vožnji ali upravljanju težkih in potencialno nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Ocena varnosti temelji na podatkih skupno 424 bolnikov, ki so prejemali zdravilo Kymriah v treh multicentričnih ključnih kliničnih študijah (s pediatričnimi in mladimi odraslimi bolniki z B-celično akutno limfoblastno levkemijo, z difuznim velikoceličnim limfomom B oziroma s folikularnim limfomom).

B-celična akutna limfoblastna levkemija

Neželene učinke, ki so navedeni v tem poglavju, so opisali pri 212 bolnikih, ki so jim infundirali zdravilo Kymriah v ključni klinični študiji CCTL019B2202 in v podpornih študijah CCTL019B2205J in CCTL019B2001X.

Najbolj pogosti nehematološki neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov (75 %), okužbe (70 %), hipogamaglobulinemija (49 %), zvišana telesna temperatura (43 %) in zmanjšanje apetita (28 %).

Najbolj pogoste hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti so bile zmanjšano število levkocitov (100 %), znižana vrednost hemoglobina (99 %), zmanjšano število nevtrofilcev (98 %), zmanjšano število limfocitov (98 %) in zmanjšano število trombocitov (95 %).

O neželenih učinkih stopnje 3 oziroma 4 so poročali pri 86 % bolnikov. Najbolj pogost nehematološki neželeni učinek stopnje 3 oziroma 4 je bil sindrom sproščanja citokinov (37 %).

Najbolj pogoste hematološke laboratorijske nenormalne vrednosti stopnje 3 oziroma 4 so bile zmanjšano število levkocitov (97 %), zmanjšano število limfocitov (94 %), zmanjšano število nevtrofilcev (96 %), zmanjšano število trombocitov (70 %) in znižana vrednost hemoglobina (46 %).

Neželene učinke stopnje 3 oziroma 4 so opazili pogostejše v prvih 8 tednih po prejemu infuzije (pri 78 % bolnikov) kot v obdobju po preteku 8 tednov po prejemu infuzije (pri 49 % bolnikov).

Difuzni velikocelični limfom B

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

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

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

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

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

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

Folikularni limfom

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

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

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

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

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

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

Preglednica neželenih učinkov

Neželene učinke, ki so navedeni v tem poglavju, so ugotavljali pri 79 bolnikih v multicentrični ključni klinični študiji CCTL019B2202, pri 115 bolnikih v multicentrični ključni klinični študiji CCTL019C2201, pri 97 bolnikih v multicentrični ključni klinični študiji CCTL019E2202 (vse tri študije še potekajo) ter pri 64 in 69 bolnikih v podpornih študijah (CCTL019B2205J in CCTL019B2001X) in v okviru poročanja v obdobju trženja. Neželeni učinki (preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila

Infekcijske in parazitske bolezni¹⁾	
zelo pogosti:	okužbe – povzročitelj ni opredeljen, virusne okužbe, bakterijske okužbe
pogosti:	glivične okužbe
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
redki:	sekundarne maligne novotvorbe T-celičnega izvora
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti:	anemija, febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija
pogosti:	levkopenija, pancitopenija, koagulopatija, limfopenija
občasni:	aplazija celic B
Bolezni imunskega sistema	
zelo pogosti:	sindrom sproščanja citokinov, hipogamaglobulinemija ²⁾
pogosti:	z infuzijo povezana reakcija, bolezen presadka proti gostitelju ³⁾ , hemofagocitna limfohistiocitoza
neznana:	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	zmanjšan apetit, hipokaliemija, hipofosfatemija
pogosti:	hipomagneziemija, hipoalbuminemija ⁴⁾ , hiperglikemija, hiponatriemija, hiperurikemija ⁵⁾ , hiperkalcemija, sindrom tumorske lize, hiperkaliemija, hiperfosfatemija ⁶⁾ , hipernatriemija, hiperferitinemija ⁷⁾ , hipokalcemija
občasni:	hipermagneziemija
Psihiatrične motnje	
pogosti:	anksioznost, delirij ⁸⁾ , motnje spanja ⁹⁾
Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	glavobol ¹⁰⁾ , encefalopatija ¹¹⁾
pogosti:	omotica ¹²⁾ , periferna nevropatija ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , motorična disfunkcija ¹⁵⁾ , konvulzije ¹⁶⁾ , sindrom nevrotoksičnosti, povzročene z imunskimi efektorskimi celicami**, motnje govora ¹⁷⁾ , nevralgija ¹⁸⁾
občasni:	ishemična možganska kap, ataksija ¹⁹⁾
neznana:	nevrotoksičnost
Očesne bolezni	
pogosti:	okvara vida ²⁰⁾
Srčne bolezni	
zelo pogosti:	tahikardija ²¹⁾
pogosti:	srčno popuščanje ²²⁾ , zastoj srca, atrijska fibrilacija
občasni:	ventrikularne ekstrasistole

Žilne bolezni	
zelo pogosti:	krvavitev ²³⁾ , hipotenzija ²⁴⁾ , hipertenzija
pogosti:	tromboza ²⁵⁾ , sindrom povečane prepustnosti kapilar
občasni:	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti:	kašelj ²⁶⁾ , dispneja ²⁷⁾ , hipoksija
pogosti:	orofaringealna bolečina ²⁸⁾ , pljučni edem ²⁹⁾ , kongestija nosne sluznice, plevralni izliv, tahipneja
občasni:	sindrom akutne dihalne stiske, infiltrati v pljučih
Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	diareja, navzea, bruhanje, obstipacija, bolečine v trebuhu ³⁰⁾
pogosti:	stomatitis, napihnjenost trebuha, suha usta, ascites
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti:	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti:	izpuščaji ³¹⁾
pogosti:	srbenje, eritem, prekomerno znojenje, nočno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti:	artralgija, mišičnoskeletne bolečine ³²⁾
pogosti:	mialgija
Bolezni sečil	
zelo pogosti:	akutna okvara ledvic ³³⁾
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti:	zvišana telesna temperatura, utrujenost ³⁴⁾ , edem ³⁵⁾ , bolečine ³⁶⁾
pogosti:	gripi podobna bolezen, astenija, sindrom večorganske disfunkcije, mrazenje
Preiskave	
zelo pogosti:	zmanjšano število limfocitov*, zmanjšano število levkocitov*, znižana vrednost hemoglobina*, zmanjšano število nevtrofilcev*, zmanjšano število trombocitov*, zvišane vrednosti jetrnih encimov ³⁷⁾
pogosti:	zvišana vrednost bilirubina v krvi, zmanjšanje telesne mase, znižana vrednost fibrinogena v krvi, zvišana vrednost internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), zvišana vrednost fibrinskega D-dimera, podaljšani aktivirani parcialni tromboplastinski čas, podaljšani protrombinski čas
1)	Naštete infekcijske in parazitske bolezni odražajo nadrejene izraze za skupine neželenih učinkov.
2)	Izraz hipogamaglobulinemija vključuje zmanjšane vrednosti imunoglobulinov A v krvi, zmanjšane vrednosti imunoglobulinov G v krvi, zmanjšane vrednosti imunoglobulinov M v krvi, hipogamaglobulinemijo, imunsko pomanjkljivost, navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivost in zmanjšane vrednosti imunoglobulinov.
3)	Izraz bolezen presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease, GvHD) vključuje bolezen presadka proti gostitelju, bolezen presadka proti gostitelju v prebavilih in bolezen presadka proti gostitelju v koži.
4)	Izraz hipoalbuminemija vključuje znižano vrednost albumina v krvi in hipoalbuminemijo.
5)	Izraz hiperurikemija vključuje zvišano vrednost sečne kisline v krvi in hiperurikemijo.
6)	Izraz hiperfosfatemija vključuje zvišane vrednosti fosfatov v krvi in hiperfosfatemijo.
7)	Izraz hiperferitinemija vključuje hiperferitinemijo in znižano vrednost feritina v serumu.
8)	Izraz delirij vključuje agitacijo, delirij, halucinacije, vidne halucinacije, razdražljivost in motorični nemir.
9)	Izraz motnje spanja vključuje nespečnost, nočne more in motnje spanja.
10)	Izraz glavobol vključuje glavobol in migreno.
11)	Izraz encefalopatija vključuje avtomatizme, kognitivne motnje, stanje zmedenosti, zmanjšano stopnjo zavesti, motnje pozornosti, encefalopatijo, letargijo, motnje spomina, spremembe psihičnega stanja, metabolično encefalopatijo, somnolenco in motnje mišljenja. Encefalopatija je skupaj z drugimi simptomi poglavitna značilnost sindroma nevrotoksičnosti, povzročene z imunskimi efektorskimi celicami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

- 12) Izraz omotica vključuje omotico, presinkopo in sinkopo.
- 13) Izraz periferna nevropatija vključuje disestezijo, hiperestezijo, hipestezijo, periferno nevropatijo, parestezije in periferno senzorično nevropatijo.
- 14) Izraz tremor vključuje diskinezijo in tremor.
- 15) Izraz motorična disfunkcija vključuje mišične spazme, trzanje mišic, mioklonus in miopatijo.
- 16) Izraz konvulzije vključuje generalizirane tonično klonične krče, konvulzije in epileptični status.
- 17) Izraz motnje govora vključuje afazijo, disartrijo in motnje govora.
- 18) Izraz nevralgija vključuje nevralgijo in išias.
- 19) Izraz ataksija vključuje ataksijo in dismetrijo.
- 20) Izraz okvara vida vključuje zamegljen vid in okvaro vida.
- 21) Izraz tahikardija vključuje sinusno tahikardijo, supraventrikularno tahikardijo in tahikardijo.
- 22) Izraz srčno popuščanje vključuje srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, disfunkcijo levega prekata in disfunkcijo desnega prekata.
- 23) Izraz krvavitev vključuje analno krvavitev, krvav mehurček, prisotnost krvi v urinu, krvavitev iz vstopnega mesta katetra, možgansko krvavitev, konjunktivalno krvavitev, kontuzijo, hemoragični cistitis, diseminirano intravaskularno koagulacijo, krvavitev iz duodenalnega ulkusa, ekhimozo, epistakso, kontuzijo očesa, gastrointestinalno krvavitev, krvavitev iz dlesni, hemartrozo, hematomezo, hematohezijo, hematoma, hematurijo, hemoptizo, močno menstrualno krvavitev, hematoma na mestu injiciranja, intermenstrualno krvavitev, krvavitev iz debelega črevesa, krvavitev iz ustnice, meleno, krvavitev v ustih, sluznično krvavitev, krvav mehurček v ustih, periorbitalni hematoma, peritonealni hematoma, petehije, faringealno krvavitev, krvavitev po posegu, krvavitev v pljučih, purpuro, rektalno krvavitev, mrežnično krvavitev, krvavitev na mestu stome, podkožni hematoma, subduralni hematoma, subduralno krvavitev, krvavitev iz rane po ekstrakciji zoba, trahealna krvavitev, travmatski hematoma, krvavitev iz tumorja, krvavitev iz zgornjega dela gastrointestinalnega trakta in vaginalno krvavitev.
- 24) Izraz hipotenzija vključuje hipotenzijo in ortostatsko hipotenzijo.
- 25) Izraz tromboza vključuje globoko vensko trombozo, embolijo, pljučno embolijo, trombozo, trombozo vene kave in vensko trombozo.
- 26) Izraz kašelj vključuje kašelj, produktivni kašelj in sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti.
- 27) Izraz dispneja vključuje akutno dihalno odpoved, dispnejo, dispnejo ob naporu, dihalno stisko in dihalno odpoved.
- 28) Izraz orofaringealna bolečina vključuje bolečine v ustih in orofaringealno bolečino.
- 29) Izraz pljučni edem vključuje akutni pljučni edem in pljučni edem.
- 30) Bolečine v trebuhu vključujejo neprijeten občutek v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha in gastrointestinalne bolečine.
- 31) Izraz izpuščaj vključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, kontaktni dermatitis, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj in srbeč izpuščaj.
- 32) Izraz mišičnoskeletne bolečine vključuje bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, ledveno bolečino, mišičnoskeletne bolečine v prsnem košu, mišičnoskeletne bolečine, bolečine v vratu in nekardialno bolečino v prsnem košu.
- 33) Izraz akutna okvara ledvic vključuje akutno okvaro ledvic, anurijo, azotemijo, nenormalno vrednost kreatinina v krvi, zvišano vrednost kreatinina v krvi, zvišano vrednost sečnine v krvi, ledvično odpoved, disfunkcijo ledvičnih tubulov in tubulno nekrozo.
- 34) Izraz utrujenost vključuje utrujenost in splošno slabo počutje.
- 35) Izraz edem vključuje edem obraza, zastajanje tekočine, generaliziran edem, hipervolemijo, lokalizirani edem, periferni edem, periorbitalni edem in periferno otekanje.
- 36) Izraz bolečine vključuje bolečine in bolečine v okončini.
- 37) Izraz zvišane vrednosti jetrnih encimov vključuje zvišano vrednost alanin aminotransferaze, zvišano vrednost aspartat aminotransferaze, zvišano vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišane vrednosti jetrnih encimov in zvišane vrednosti aminotransferaz.
- * Pogostnost izhaja iz laboratorijskih vrednosti. Bolniki so šteti samo pri najvišji stopnji, ki so jo dosegli po izhodišču.
- ** Sindrom označujemo s kratico ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Simptomi oziroma znaki so lahko progresivni in lahko vključujejo afazijo, zmanjšano stopnjo zavesti, motnje kognitivnih sposobnosti, motorično oslabelost, konvulzije

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

V kliničnih študijah s pediatričnimi in mladimi odraslimi bolniki z B-celično akutno limfoblastno levkemijo (N=212) so o sindromu sproščanja citokinov poročali pri 75 % bolnikov (pri 37 % stopnje 3 oziroma 4 in pri 0,5 % bolnikov [pri 1 bolniku] s smrtnim izidom).

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

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

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

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

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

Okužbe in febrilna nevtropenija

Pri bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je po infuziji zdravila Kymriah do hudih okužb (stopnje 3 ali več), ki so lahko življenjsko nevarne ali smrtne, prišlo pri 36 % bolnikov. Celokupna pogostnost (okužb vseh stopenj izraženosti) je bila 70 % (neopredeljenih 55 %, virusnih 31 %, bakterijskih 24 % in glivičnih 12 %) (glejte poglavje 4.4). V obdobju 8 tednov po prejemu infuzije Kymriah je do okužbe katerekoli vrste prišlo pri 41 % bolnikov.

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

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

Hudo febrilno nevtropenijo (stopnje 3 ali 4) so opazili pri 26 % pediatričnih in mladih odraslih bolnikov z B-celično akutno limfoblastno levkemijo, pri 17 % bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B in pri 12 % bolnikov s folikularnim limfomom. Za informacije o zdravljenju febrilne nevtropenije pred prejemanjem infuzije zdravila Kymriah oziroma po njej glejte poglavje 4.4.

Dolgotrajne citopenije

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

Pri vseh pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je v določenem času po prejemu zdravila Kymriah prišlo do citopenije stopnje 3 oziroma 4. Citopenije stopnje 3 oziroma 4, ki na osnovi laboratorijskih izvidov niso izzvenele do 28. dne po infuziji zdravila Kymriah, so vključevale zmanjšano število levkocitov (50 %), nevtrofilcev (56 %), limfocitov (43 %) in trombocitov (32 %) ter znižano vrednost hemoglobina (11 %).

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

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

Nevrološki neželeni učinki

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

Pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je do resnih nevroloških neželenih učinkov vključno s klinično sliko encefalopatije in/ali delirija v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah prišlo pri 32 % bolnikov (10 % jih je bilo stopnje 3 oziroma 4). Pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B je do klinične slike encefalopatije in/ali delirija v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah prišlo pri 20 % bolnikov (11 % jih je bilo stopnje 3 oziroma 4). Pri bolnikih s folikularnim limfomom je v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah do takih dogodkov prišlo pri 9 % bolnikov (1 % jih je bilo stopnje 3 oziroma 4). Od nevrotoksičnih dogodkov je pri bolnikih s folikularnim limfomom prišlo do sindroma nevrotoksičnosti, povzročene z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), pri 4 % bolnikov (pri 1 % stopnje 3 oziroma 4), v vseh primerih v prvih 8 tednih po prejemu infuzije zdravila Kymriah.

Za informacije o kliničnem obvladovanju nevroloških neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Hipogamaglobulinemija

Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Kymriah, so o hipogamaglobulinemiji poročali pri 49 % bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko akutne limfoblastne levkemije, pri 17 % bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B in pri 17 % bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma.

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

Imunogenost

V kliničnih študijah so humoralno imunogenost tisagenleklevcela merili z določanjem protiteles proti murinemu antigenu CAR19 (anti-mCAR19) v serumu pred odmerjanjem zdravila in po njem. Večina bolnikov je imela pred odmerjanjem zdravila pozitiven izvid testiranja na prisotnost protiteles anti-mCAR19, tako pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (v študijah B2202, B2205J in B2001X, 84,0 %) kot pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (v študiji C2201, 93,9 %) in pri odraslih bolnikih s folikularnim limfomom (v študiji E2202, 66,0 %).

Z zdravljenjem povzročena protitelesa anti-mCAR19 so ugotovili pri 40,5 % pediatričnih in mladih odraslih bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo (v študiji B2202), pri 8,7 % odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B in pri 28,7 % odraslih bolnikov s folikularnim limfomom. Niti predhodno prisotna niti z zdravljenjem povzročena protitelesa niso vplivala na klinični odziv ali na ekspanzijo in obstojnost tisagenleklevcela. Nobenih znakov ni, da bi predhodno prisotna ali z zdravljenjem povzročena protitelesa anti-mCAR19 vplivala na varnost ali učinkovitost zdravila Kymriah.

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

Pediatrična populacija

Varnost uporabe tisagenleklevcela pri pediatričnih bolnikih, ki imajo relaps ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije in so stari 3 leta ali več, so ocenjevali pri 212 bolnikih v ključni študiji B2202 in v podpornih študijah B2205J in B2001X, v katerih je bila večina bolnikov (81 %) stara manj kot 18 let (65/79 v študiji B2202, 54/64 v študiji B2205J in 52/69 v študiji B2001X). Pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih so prikazane v besedilu pod naslovom "Povzetek varnostnih lastnosti zdravila" in v preglednici 1 zgoraj.

Varnost uporabe tisagenleklevcela pri pediatričnih bolnikih, ki imajo relaps ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije in so stari manj kot 3 leta, so ocenjevali v opazovalni študiji B2401 (n=43), v kateri so se celotne varnostne izkušnje večinoma ujemale z znanim varnostnim profilom tisagenleklevcela.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju niso poročali.

V primeru prevelikega odmerjanja je potencialno tveganje povečana možnost za razvoj sindroma sproščanja citokinov, vključno s hudo obliko sindroma sproščanja citokinov. Za natančno spremljanje glejte poglavje 4.2, za simptome in zdravljenje sindroma sproščanja citokinov glejte poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XL04

Mehanizem delovanja

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

Klinična učinkovitost in varnost

Akutna limfoblastna levkemija (ALL)

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

Ključna študija B2202 (ELIANA) je multicentrična študija faze II z eno samo študijsko skupino pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije. Izmed 97 vključenih bolnikov v glavni skupini jih je 79 prejelo infuzijo zdravila Kymriah, za 8 bolnikov (8 %) zdravila Kymriah ni bilo mogoče izdelati. Drugi razlogi za prekinitev sodelovanja v študiji pred prejemom infuzije zdravila Kymriah so bili smrt (n=7, 7 %) ali neželeni dogodki (n=3, 3 %) v času čakanja na izdelavo zdravila Kymriah v klinični študiji. Mediano trajanje spremljanja v študiji, ki je bilo opredeljeno kot čas od prejema infuzije zdravila Kymriah do datuma zaključka ali predčasne prekinitve spremljanja pred presečnim datumom za upoštevanje podatkov, je bilo 28,5 meseca (od 0,4 do 65,5). Mediana časa od prejema infuzije zdravila Kymriah do presečnega datuma za upoštevanje podatkov je bila 79,4 meseca (od 59,7 do 90,3).

Ključni izhodiščni podatki za bolnike, ki so bili vključeni v študijo, in za tiste, ki so prejeli infuzijo, so prikazani v preglednici 2. V času, ko so čakali na zdravilo Kymriah, so bolniki večinoma (69/79, 87 %) prejeli premostitveno zdravljenje. Od 79 bolnikov, ki so prejeli infuzijo zdravila Kymriah, so pri skupno 76 (96 %) izvedli tudi kemoterapijo za limfodeplecijo po vključitvi v študijo in pred infuzijo enkratnega odmerka zdravila Kymriah (za pogoje za izvajanje kemoterapije za limfodeplecijo glejte poglavje 4.2).

Preglednica 2 Študija B2202: Izhodiščni podatki pri vseh bolnikih, vključenih v študijo, in pri skupini bolnikov, ki so prejeli infuzijo

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

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

Preglednica 3 Študija B2202: Rezultati za oceno učinkovitosti pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije (ALL)

Primarni cilj opazovanja	V študijo vključeni bolniki N=97	Bolniki, ki so prejeli infuzijo N=79
Celokupna stopnja remisije (ORR) znotraj 3 mesecev^{1,2}, n (%) 95-odstotni IZ	65 (67,0) (56,7, 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1, 90,0) p<0,0001
CR ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Ključni sekundarni cilj opazovanja	N=97	N=79
CR ali CRi z MRD-negativnim izvidom kostnega mozga ^{5,6} , n (%) 95-odstotni IZ	64 (66,0) (55,7, 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6, 89,0) p<0,0001
Trajanje remisije (DOR)⁷	N=66	N=66
% verjetnosti za potek brez dogodkov (<i>event-free probability</i>) po 12 mesecih	67,4	67,4
% verjetnosti za potek brez dogodkov (<i>event-free probability</i>) po 30 mesecih	56,2	56,2
mediana (meseci) (95-odstotni IZ)	46,8 (17,8, NMO ⁹)	46,8 (17,8, NMO)
Drugi sekundarni cilj opazovanja	N=97	N=79
celokupno preživetje (OS - overall survival) ⁸		
% verjetnosti preživetja po 36 mesecih	52,8	63,5
mediana (meseci) (95-odstotni IZ)	47,9 (19,4, NMO)	vrednost ni dosežena (45,6, NMO)
¹ pogoj za opredelitev vzdrževanja stanja remisije je bil najmanj 28 dni brez kliničnih znakov relapsa ² nominalna eksaktna vrednost p za enostransko primerjavo ničelne hipoteze (H0: celokupna stopnja remisije (ORR) ≤20 %) z alternativno hipotezo (Ha: ORR >20 %) ³ CR (popolna remisija) je bila opredeljena z deležem blastov v kostnem mozgu <5 %, z deležem blastov v krvnem obtoku <1 %, z odsotnostjo znakov za ekstramedularno bolezen in s popolno normalizacijo števila krvnih celic v periferni krvi (število trombocitov >100 000/μl in absolutno število nevtrofilcev [AŠN] >1000/μl) brez transfuzij krvi ⁴ CRi (popolna remisija z nepopolno normalizacijo števila krvnih celic, <i>complete remission with incomplete blood count recovery</i>) je bila opredeljena z deležem blastov v kostnem mozgu <5 %, z deležem blastov v krvnem obtoku <1%, z odsotnostjo znakov za ekstramedularno bolezen in brez popolne normalizacije števila krvnih celic v periferni krvi, s transfuzijami krvi ali brez njih ⁵ MRD-negativnost (negativen izvid za minimalno rezidualno bolezen, <i>minimal residual disease</i>) je bil opredeljena z vrednostjo MRD pri pretočni citometriji <0,01 %. ⁶ nominalna eksaktna vrednost p za enostransko primerjavo ničelne hipoteze (H0: stopnja remisije z MRD-negativnim izvidom ≤15 %) z alternativno hipotezo (Ha: stopnja remisije z MRD-negativnim izvidom >15 %) ⁷ trajanje remisije (DOR - duration of remission) je bilo opredeljeno s časom od začetka remisije (CR ali CRi) do relapsa ali smrti bolnika zaradi osnovne indikacije (do tiste od obeh možnosti, ki se zgodi prva) (N=66). En bolnik je dosegel remisijo po 3. mesecu. ⁸ OS (celokupno preživetje) je bilo pri bolnikih, ki so prejeli infuzijo, opredeljeno kot čas od dneva infundiranja zdravila Kymriah do dneva smrti iz katerega koli vzroka, pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, pa kot čas od dneva vključitve v študijo do dneva smrti iz katerega koli vzroka ⁹ NMO = ni mogoče oceniti		

Podporna študija B2205J (ENSGN) je bila multicentrična študija faze II z eno samo študijsko skupino pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Bolniki z aktivno levkemijo centralnega živčevja

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

Difuzni velikocelični limfom B (DLBCL)

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

Od 167 bolnikov, ki so jih vključili v študijo C2201, jih je 115 prejelo infuzijo zdravila Kymriah. Približno 31 % bolnikov je prekinilo sodelovanje v študiji pred prejemom zdravila Kymriah. Za 13 bolnikov (8 %) zdravila Kymriah ni bilo mogoče izdelati. Med drugimi razlogi za prekinitve sodelovanja v študiji pred prejemom infuzije zdravila Kymriah so bili smrt (n=16, 10 %), zdravnikova odločitev/napredovanje primarne bolezni (n=16, 10 %), bolnikova odločitev (n=2, 1 %), odstopanje od študijskega protokola (n=1, 1 %) ali neželeni učinki (n=4, 2 %) v času čakanja na izdelavo zdravila Kymriah v klinični študiji. Mediano trajanje spremljanja v študiji, ki je bilo opredeljeno kot čas od prejema infuzije zdravila Kymriah do datuma zaključka ali predčasne prekinitve spremljanja pred presečnim datumom za upoštevanje podatkov v zaključnih analizah, je bilo 7,7 meseca (od 0,4 do 61,0). Mediana časa od prejema infuzije zdravila Kymriah do presečnega datuma za upoštevanje podatkov v zaključnih analizah, je bila 74,3 meseca (od 58,1 do 86,6).

Ključni izhodiščni podatki za bolnike, ki so bili vključeni v študijo, in za tiste, ki so prejeli infuzijo, so prikazani v preglednici 4. Vsem bolnikom so pred vključitvijo v študijo ali ob vstopu v študijo odvzeli levkaferezni material in ga zamrznili s postopkom kriopreservacije. Večina bolnikov (103/115, 90 %) je prejela premostitveno zdravljenje za stabilizacijo bolezni. O vrsti in trajanju premostitvenega zdravljenja je zdravnik odločal po svoji presoji. Pri 107 od 115 bolnikov (93 %) so pred infuzijo zdravila Kymriah izvedli kemoterapijo za limfodeplekcijo. Zdravilo Kymriah so bolniki prejeli z enkratnim odmerjanjem ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T) z intravensko infuzijo v kvalificiranem zdravstvenem centru za odmerjanje zdravila Kymriah v ambulantnem ali bolnišničnem okviru.

Preglednica 4 Študija C2201: Izhodiščni podatki pri vseh bolnikih, vključenih v študijo, in pri skupini bolnikov, ki so prejeli infuzijo

	V študijo vključeni bolniki N=167 n (%)	Bolniki, ki so prejeli infuzijo N=115 n (%)
Starost (leta)		
povprečje (standardna deviacija)	56 (12,9)	54 (13,1)
mediana (najmanjša vrednost – največja vrednost)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Starostna skupina (leta) - n (%)		
<65 let	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 let	47 (28,1)	26 (22,6)
Spol - n (%)		
moški	105 (62,9)	71 (61,7)
ženski	62 (37,1)	44 (38,3)
Predhodna presaditev krvotvornih matičnih celic (SCT) - n (%)		
ne	93 (55,7)	59 (51,3)
da	74 (44,3)	56 (48,7)
Stadij bolezni III/IV ob vstopu v študijo – n (%)		
ne	36 (21,6)	27 (23,5)
da	131 (78,4)	88 (76,5)
Število predhodnih linij protitumorskega zdravljenja – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Status bolezni - n (%)		
neodzivna na zadnjo linijo zdravljenja	98 (58,7)	63 (54,8)
recidiv po zadnji liniji zdravljenja	69 (41,3)	52 (45,2)

Učinkovitost zdravila Kymriah so ugotavljali glede na primarni cilj opazovanja, ki je bil najboljša celokupna stopnja odziva (ORR - overall response rate) in je vključevala popolni odziv (CR - complete response) in delni odziv (PR - partial response) po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC) ter na osnovi sekundarnih ciljev opazovanja, med katerimi je bilo trajanje odziva (DOR - duration of response) (preglednica 5).

Preglednica 5 Študija C2201: Rezultati za oceno učinkovitosti pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja

	V študijo vključeni bolniki N=167	Bolniki, ki so prejeli infuzijo N=115
Primarni cilj opazovanja¹	N=147	N=99
Celokupna stopnja odziva (ORR) (CR+PR)², n (%) 95-odstotni IZ	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
popolni odziv (CR), n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
delni odziv (PR), n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Odziv po 3 mesecih	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Odziv po 6 mesecih	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Trajanje odziva (DOR)³	N=54	N=54
mediana (meseci) (95-odstotni IZ)	vrednost ni dosežena (10,0, NMO ⁵)	vrednost ni dosežena (10,0, NMO ⁵)
% verjetnosti poteka brez relapsa po 12 mesecih	63,4	63,4
% verjetnosti poteka brez relapsa po 24 mesecih	60,8	60,8
% verjetnosti poteka brez relapsa po 36 mesecih	60,8	60,8
% verjetnosti poteka brez relapsa po 54 mesecih	60,8	60,8
Drugi sekundarni cilj opazovanja	N=167	N=115
celokupno preživetje (OS) ⁴		
% verjetnosti preživetja po 12 mesecih	41,0	48,2
% verjetnosti preživetja po 36 mesecih	29,4	36,6
% verjetnosti preživetja po 60 mesecih	25,5	31,7
mediana (meseci) (95-odstotni IZ)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹ Primarni cilj opazovanja so analizirali na podatkih vseh bolnikov, za katere so zdravilo Kymriah izdelali v Novartisovi enoti v ZDA. ² ORR je delež preiskovancev, pri katerih je bil najboljši dosežen skupen odziv (BOR) popolni odziv (CR) ali delni odziv (PR) po luganskih kriterijih za odziv (Cheson 2014); pri bolnikih, ki niso prejeli infuzije, so BOR opredelili kot neznan (kar pomeni, da so bolniki uvrščeni med neodzivne). ³ DOR je bilo opredeljeno kot čas od doseženega popolnega ali delnega odziva (od tistega od obeh, ki je bil dosežen prej) do relapsa ali smrti bolnika zaradi difuznega velikoceličnega limfoma B (do tistega od obeh, ki se zgodi prej). ⁴ OS je bilo pri setu bolnikov za celotno analizo (FAS - full analysis set) opredeljeno kot čas od dneva infundiranja zdravila Kymriah do dneva smrti iz kateregakoli vzroka (N=115), pri vključenih bolnikih pa kot čas od dneva vključitve v študijo do dneva smrti iz kateregakoli vzroka (N=167). ⁵ NMO = ni mogoče oceniti		

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

Folikularni limfom (FL)

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

Ključna študija E2202 (ELARA) je vključevala bolnike, pri katerih ni prišlo do odziva ali je prišlo do relapsa v 6 mesecih po zaključku druge ali še kasnejše linije sistemskega zdravljenja (kar vključuje

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

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

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

Ključni izhodiščni podatki za set vključenih bolnikov in za set bolnikov za analizo učinkovitosti so prikazani v preglednici 6. Premostitveno zdravljenje za stabilizacijo bolezni v času med levkaferezo in odmerjanjem zdravila Kymriah je prejela približno polovica bolnikov (44/94, 47 %), kemoterapijo za limfodeplecijo pa so izvedli pri vseh bolnikih. Vsi bolniki, ki so prejeli infuzijo, so zdravilo Kymriah prejeli z enkratnim odmerjanjem z intravensko infuzijo v kvalificiranem zdravstvenem centru v bolnišničnem ali ambulantnem (18 %) okviru.

Preglednica 6 Študija E2202: Izhodiščni podatki pri vseh bolnikih, vključenih v študijo, in pri skupinah bolnikov za analizo učinkovitosti (EAS)

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

Učinkovitost zdravlila so ugotavljali glede na primarni cilj opazovanja, to je stopnjo popolnega odziva

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

Preglednica 7 Študija E2202: Rezultati za oceno učinkovitosti pri odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma (FL) po dveh ali več linijah zdravljenja

	V študijo vključeni bolniki N=98	EAS* N=94
Stopnja popolnega odziva (CRR)¹ po presoji IRC n/N (%) 95-odstotni IZ	67 (68,4) (58,2, 77,4)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
Celokupna stopnja odziva (ORR)² po presoji IRC n/N (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Trajanje odziva (DOR)³ po presoji IRC	N=84	N=81
mediana (mesece) (95-odstotni IZ)	NMO (20,9, NMO)	NMO (15,6, NMO)
% verjetnosti poteka brez relapsa po 9 mesecih (95-odstotni IZ)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
IZ = interval zaupanja, NMO = ni mogoče oceniti * Bolniki, ki so prejeli infuzijo in so imeli po presoji neodvisne ocenjevalne komisije (IRC) merljivo bolezen ob izhodišču, so vključeni v analizo učinkovitosti. 1 Primarni cilj opazovanja je bila stopnja popolnega odziva (CRR) po presoji komisije IRC po luganskih kriterijih za odziv (Cheson 2014), opredeljena pa je bila kot delež preiskovancev, pri katerih je bil najboljši dosežen odziv (BOR) popolni odziv (CR). Bolnik, ki ni prejel infuzije, je bil obravnavan kot neodziven. 2 ORR je bil opredeljen kot delež preiskovancev, pri katerih je bil najboljši dosežen skupen odziv (BOR) popolni odziv (CR) ali delni odziv (PR). Bolnik, ki ni prejel infuzije, je bil obravnavan kot neodziven. 3 DOR je bilo opredeljen kot čas od doseženega popolnega ali delnega odziva (od tistega od obeh, ki je bil dosežen prej) do relapsa ali smrti bolnika zaradi folikularnega limfoma.		

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko ugotovili, ali med različnimi podskupinami po starosti obstajajo kakršne koli razlike glede učinkovitosti in varnosti zdravila, čeprav so bile pri starejših

bolnikih, ki so imeli difuzni velikocelični limfom B ali folikularni limfom in so bili stari več kot 65 let, (23 % študijske populacije pri difuznem velikoceličnem limfomu B, oziroma 24,7 % pri folikularnem limfomu) klinične koristi in varnostne izkušnje podobne kot pri splošni populaciji.

Pediatrična populacija

Študija B2401

Opazovalna študija (B2401) je bila namenjena zbiranju podatkov o dolgoročni varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, ki so prejeli infuzijo tisagenleklevcela, in sicer so podatke pridobili iz registrov CIBMTR (Center za mednarodno raziskovanje presaditve krvnih celic in kostnega mozga, Center for International Blood and Marrow Transplant Research) in EBMT (Evropsko združenje za presaditve krvnih celic in kostnega mozga, European Society for Blood and Marrow Transplantation). Študija je do presečnega datuma vključevala podatke 617 (register CIBMTR: 570; register EBMT: 47) pediatričnih in mladih odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije. Zdravilo Kymriah je bilo mogoče izdelati za bolnike, ki so bili stari manj kot 3 leta in so imeli majhno telesno maso: 43 bolnikov (register CIBMTR: 40, register EBMT: 3) je bilo v času prejema infuzije starih manj kot 3 leta. Pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije je bila mediana časa od prejema infuzije zdravljenja Kymriah do presečnega datuma za upoštevanje podatkov 11,8 meseca po podatkih iz registra CIBMTR in 9,0 meseca po podatkih iz registra EBMT.

Izmed bolnikov, ki so bili stari manj kot 3 leta in so bili vključeni v oceno učinkovitosti (n=33), so o popolni remisiji (CR vključno s CRi) kot o najboljšem doseženem uspehu (BOR) poročali pri 26 bolnikih (78,8 %) (95-odstotni IZ: 61,1, 91,0) in vseh 15 bolnikov v popolni remisiji (CR vključno s CRi), pri katerih so bili znani podatki o minimalni rezidualni bolezni (MRD), je bilo v času spremljanja MRD-negativnih. Ocenjena stopnja trajanja odziva (DOR) po 12 mesecih je bila 62,7 % (95-odstotni IZ: 35,0, 81,3).

Pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 3 leta in so imeli relaps ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije, so se celotne varnostne izkušnje večinoma ujemale z znanim varnostnim profilom tisagenleklevcela.

Študija C2202

Študijo faze II s tisagenleklevcelom (C2202, BIANCA) so izvedli pri 33 bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B pri otrocih in mladih odraslih. Od 33 bolnikov, ki so prejeli infuzijo tisagenleklevcela, je imelo 28 bolnikov (24 bolnikov starih 3-17 let in 4 bolniki stari 20-22 let) merljivo bolezen pred prejemom infuzije in so vključeni v set bolnikov za analizo učinkovitosti (EAS).

Med bolnike za analizo učinkovitosti (EAS) so bili vključeni bolniki z Burkittovim limfomom (n=15), difuznim velikoceličnim limfomom B (n=8), primarnim mediastinalnim limfomom B (n=3), limfomom sive cone (n=1) in limfomom visoke stopnje s prerazporeditvami MYC in BCL2 (n=1). Mediana starost pri teh bolnikih je bila 14,0 let (od 3 to 22 let), 9 (32,1 %) jih je bilo ženskega spola in 19 (67,9 %) moškega spola. Mediano število predhodnih linij zdravljenja je bilo 1 (od 1 do 3), 17,9 % bolnikov je prestalo eno predhodno presaditev krvotvornih matičnih celic. Razen enega so vsi bolniki (96,4 %) prejeli premostitveno zdravljenje v času, ko so čakali na prejem tisagenleklevcela. Bolniki so prejeli odobreni odmerek tisagenleklevcela za indikacijo pediatrične akutne limfoblastne levkemije.

Rezultati za set bolnikov za analizo učinkovitosti (EAS) kažejo celokupno stopnjo odziva (ORR) 32,1 % (95-odstotni IZ: 15,9, 52,4) s stopnjo popolne remisije (CR) 7,1 %. Analiza podatkov podskupin kaže nižjo celokupno stopnjo odziva pri bolnikih z Burkittovim limfomom (20 %, 95-odstotni IZ: 4,3, 48,1) kot pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (37,5 %, 95-odstotni IZ: 8,5, 75,5) ali z drugimi diagnozami, ki so jih imeli bolniki v študiji (60,0 %, 95-odstotni IZ: 14,7, 94,7).

Celotne varnostne izkušnje so se pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih, ki so imeli relaps ali neodzivno obliko CD19-pozitivnega ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B in so prejeli infuzijo

tisagenlekvrela v študiji C2202, ujemale z znanim varnostnim profilom tisagenlekvrela. Novih varnostnih signalov niso zaznali.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kymriah za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje B-celičnega limfoblastnega limfoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Povzetek parametrov celične kinetike tisagenlekvrela pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo je podan v preglednici 8 spodaj. Največja ekspanzija (C_{max}) je bila pri bolnikih z odzivom CR/CRi (n=114) približno 1,5-krat večja kot pri bolnikih brez odziva (BO) (n=10), kar so izmerili z metodo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (qPCR). Pri bolnikih brez odziva je do ekspanzije prišlo kasneje in v manjšem obsegu kot pri bolnikih z odzivom CR/CRi.

Preglednica 8 Parametri celične kinetike tisagenlekvrela pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko B-celične akutne limfoblastne levkemije (študiji B2202 in B2205J)

parameter	statistični parameter za zbirni prikaz	odzivni bolniki (z odzivom CR/CRi) N=114	neodzivni bolniki (BO) N=12
C_{max} (število kopij/ μ g)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	32 900 (173,8), 114	21 900 (80,7), 10
$T_{max}^{\dagger}$ (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	9,85 [5,70; 54,8], 114	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (število kopij/ μ g*število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	286 000 (194,9), 114	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
T_{last} (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	190 [17,8; 1860], 114	28,8 [13,9; 888], 11

Celična kinetika pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B

Povzetek parametrov celične kinetike tisagenlekvrela pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B je podan v preglednici 9 spodaj.

Preglednica 9 Parametri celične kinetike tisagenlekvcel pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B

parameter	statistični parameter za zbirni prikaz	odzivni bolniki (s popolnim ali delnim odzivom) N=44	neodzivni bolniki (s stabilnim potekom ali napredovanjem bolezni oz. neznanim statusom odziva) N=71
$C_{\max}$ (število kopij/ μg)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	6070 (256,8), 44	5000 (391,7), 67
$T_{\max}$ (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	9,02 [5,78; 27,7], 44	8,84 [0,994; 26,7], 67
AUC_{0-28d} (število kopij/ μg *število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	63 000 (177,7), 43	52 300 (321,4), 62
$T_{1/2}$ (število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
T_{last} (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	930 [17,1; 1830], 44	41,9 [0,994; 1480], 67

Celična kinetika pri bolnikih s folikularnim limfomom

Povzetek parametrov celične kinetike tisagenlekvcela pri bolnikih s folikularnim limfomom glede na najboljši dosežen skupen odziv (BOR) je podan v preglednici 10 spodaj.

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

Preglednica 10 Parametri celične kinetike tisagenlekvcela pri bolnikih z relapsom ali neodzivno obliko folikularnega limfoma

parameter	statistični parameter za zbirni prikaz	odzivni bolniki (s popolnim ali delnim odzivom) N=81	neodzivni bolniki (s stabilnim potekom ali napredovanjem bolezni) N=12
$C_{\max}$ (število kopij/mikrogram)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	6280 (331), 67	3000 (1190), 8
$T_{\max}$ (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC_{0-28d} (število kopij/mikrogram*število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
$T_{1/2}$ (število dni)	geometrična sredina (koeficient variacije v %), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T_{last} (število dni)	mediana [najnižja in najvišja vrednost], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biotransformacija

Prisotnost tisagenlekvcela v krvi in kostnem mozgu so pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo dokazali po 5 letih oziroma 6 mesecih. Tisagenlekvcel se med krvjo in kostnim mozgom porazdeljuje tako, da je po 28 dneh v kostnem mozgu 50 % količine, ki je prisotna v krvi, po 3 in 6 mesecih pa se v kostni mozeg porazdeli 67 % količine v krvi (študiji B2202 in B2205J). Tisagenlekvcel prehaja tudi v cerebrospinalno tekočino, kjer je pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z B-celično akutno limfoblastno levkemijo (študija B2101J) vztrajal tudi do 1 leto.

Pri odraslih bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (študija C2201) so pri bolnikih s popolnim odzivom tisagenlekvcel v periferni krvi našli še po 5 letih, v kostnem mozgu pa po 9 mesecih. Zaradi porazdelitve med krvjo in kostnim mozgom je po 28 dneh v kostnem mozgu skoraj 70 % količine, ki je prisotna v krvi, po 3 mesecih pa 50 % količine v krvi tako pri odzivnih kot pri neodzivnih bolnikih.

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

Izločanje

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

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

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

Spol

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

Rasa/etnična pripadnost

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

Telesna masa

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

Predhodna presaditev

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Kancerogenost in mutagenost

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

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

Reproduktivna toksičnost

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

Študije na mladičih živali

Študij toksičnosti pri mladičih niso izvajali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glukoza
natrijev klorid
raztopina humanega albumina
dekstran 40 za injiciranje
dimetilsulfoksid
natrijev glukonat
natrijev acetat
kalijev klorid

magnezijev klorid
natrijev N-acetiltryptofanat
natrijev kaprilat
aluminij
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

9 mesecev

Zdravilo je treba dati takoj po odtalitvi. Odtaljeno zdravilo je treba hraniti pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C), infundirati pa ga je treba v roku 30 minut, kar omogoča ohranjanje kar največje viabilnosti zdravila ob upoštevanju morebitnih prekinitvev infundiranja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Kymriah je treba shranjevati in transportirati pri temperaturi ≤ -120 °C, na primer v posodi za kriogeno shranjevanje v parni fazi tekočega dušika in mora ostati zamrznjeno, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku. Odtaljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

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

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

Vsaka infuzijska vreča leži v zaščitnem ovoju.

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

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

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Kymriah, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice in zaščito za oči).

Priprava pred uporabo

Pred uporabo je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijskih vrečah z zdravilom Kymriah in spremni dokumentaciji. Skupno število infuzijskih vreč, ki jih je treba uporabiti, mora biti potrjeno tudi z informacijami za posameznega bolnika v dokumentu, ki je specifičen za serijo in je priložen zdravilu.

Odtaljevanje zdravila Kymriah je treba časovno uskladiti z infundiranjem. Čas začetka infundiranja je treba določiti vnaprej in ga prilagoditi odtaljevanju, tako da je zdravilo Kymriah pripravljeno za

infundiranje istočasno kot prejemnik. Ko je zdravilo Kymriah odtaljeno in doseže sobno temperaturo (20 °C-25 °C), ga je treba infundirati v roku 30 minut, kar omogoča ohranjanje kar največje viabilnosti zdravila ob upoštevanju morebitnih prekinitev infundiranja.

Pregled in odtaljevanje ene ali več infuzijskih vreč

Zdravila ne odtaljujte, dokler ni predvideno za uporabo.

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

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

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

Dajanje

Intravensko infuzijo zdravila Kymriah mora dati zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z imunosuprimiranimi bolniki in je pripravljen na ukrepanje v primeru anafilaksije. V primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome) morata biti pred infundiranjem na voljo za vsakega bolnika vsaj en odmerek tocilizumaba in oprema za nujno pomoč. Bolnišnice morajo zagotoviti dostopnost do dodatnih odmerkov tocilizumaba v 8 urah. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni dosegljiv zaradi motnje v preskrbi, ki je navedena v katalogu Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency shortage catalogue), je treba zagotoviti, da so v ustanovi na voljo ustrezni drugi ukrepi za zdravljenje v primeru sindroma sproščanja citokinov.

Bolnikova identiteta se mora ujemati z identifikacijskimi podatki bolnika na infuzijski vreči. Zdravilo Kymriah je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom.

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

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

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Kymriah, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Kymriah (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/18/1297/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgust 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 26. april 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. september 2025

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