

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ bunková infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Kymriah (tisagenlecleucel) je geneticky modifikovaný autológný bunkový liek obsahujúci T bunky transdukované *ex vivo* prostredníctvom lentivírusového vektora tak, aby došlo k expresii anti-CD19 chimérického antigénového receptora (chimeric antigen receptor, CAR) obsahujúceho myšie anti-CD19 jednoreťazcový variabilný fragment (single chain variable fragment, scFv) naviazaný cez ľudský CD8 znak a transmembránovú oblasť na medzibunkový signálny reťazec ľudskej kostimulačnej domény 4-1BB (CD137) a signálnu doménu CD3 zeta.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý infúzny vak Kymriahu špecifický pre pacienta obsahuje tisagenlecleucel s koncentráciou autológných T buniek špecifickou pre šaržu, geneticky modifikovaných tak, aby došlo k expresii anti-CD19 chimérického antigénového receptora (CAR-pozitívne životaschopné T bunky). Liek je balený v jednom alebo viacerých infúzných vakoch obsahujúcich bunkovú disperziu s celkovým obsahom $1,2 \times 10^6$ až 6×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v kryokonzervačnom roztoku.

Zloženie buniek a konečný počet buniek sa líši medzi jednotlivými šaržami pre pacientov. Okrem T buniek môžu byť prítomné aj NK bunky (*natural killers*, prirodzené zabijáče).

Každý infúzny vak obsahuje 10–30 ml alebo 30–50 ml bunkovej disperzie.

Kvantitatívne údaje o lieku vrátane počtu infúzných vakov (pozri časť 6.), ktoré sa majú podať, sú uvedené v dokumentácii špecifickej pre šaržu, ktorá je priložená k lieku.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 2,43 mg sodíka v ml a 24,3 mg a 121,5 mg sodíka v dávke.
Každý vak obsahuje 11 mg dextransu a 82,5 mg dimetylsulfoxidu (DMSO) na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia

Bezfarebná až svetložltá disperzia

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kymriah je indikovaný na liečbu:

- pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.
- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.
- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kymriah sa musí podávať v špecializovanom centre. Liečba sa má začať pod vedením a pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a je vyškolený na podávanie lieku a liečbu pacientov liečených týmto liekom.

V prípade výskytu syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) musí byť pred infúziou k dispozícii najmenej jedna dávka tocilizumabu pre každého pacienta a vybavenie pre núdzové situácie. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu v priebehu 8 hodín. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, musia byť pred infúziou dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Výroba a uvoľnenie Kymriahu na použitie obvykle trvajú 3-4 týždne.

Dávkovanie

Kymriah je určený len na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Liečba pozostáva z jednej dávky na infúziu s obsahom infúznej disperzie CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v jednom alebo vo viacerých infúzných vakoch.

Dávka u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL

Koncentrácia CAR-pozitívnych životaschopných T buniek závisí od indikácie a telesnej hmotnosti pacienta.

- U pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a nižšou: Dávka je v rozpätí $0,2$ až $5,0 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek na kg telesnej hmotnosti.
- U pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 50 kg: Dávka je v rozpätí $0,1$ až $2,5 \times 10^8$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek (nezohľadňuje sa telesná hmotnosť).

Dávka u dospelých pacientov s DLBCL a FL

- Dávka je v rozpätí $0,6$ až 6×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek (nezohľadňuje sa telesná hmotnosť).

Ďalšie informácie týkajúce sa dávky nájdete v sprievodnej dokumentácii špecifickej pre šaržu.

Príprava pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia)

Pred začatím lymfodeplečného režimu musí byť potvrdená dostupnosť Kymriahu. Pri indikáciách B bunkovej ALL a DLBCL sa odporúča podať infúziu Kymriahu 2 až 14 dní po ukončení lymfodeplečnej chemoterapie. Pri FL sa Kymriah odporúča podávať infúziou 2 až 6 dní po ukončení lymfodeplečnej chemoterapie.

Lymfodeplečná chemoterapia sa môže vynechať ak sa u pacienta prejavuje cytopénia, napr. ak má pacient počet bielych krviniek (WBC) $\leq 1\ 000$ krviniek/ μl počas jedného týždňa pred podaním infúzie Kymriahu.

Ak sa čas medzi ukončením lymfodeplečnej chemoterapie a infúziou predĺži na viac ako 4 týždne a počet WBC je $>1\ 000$ krviniek/ μl , potom má pacient pred podaním Kymriahu opäť dostať lymfodeplečnú chemoterapiu.

B bunková ALL

Odporúčaný režim lymfodeplečnej chemoterapie je:

- fludarabín ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenózne denne počas 4 dní) a cyklofosfamid ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenózne denne počas 2 dní, začiatok s prvou dávkou fludarabínu).

Ak sa u pacienta predtým vyskytla hemoragická cystitída 4. stupňa pri cyklofosfamide alebo sa u neho preukázala chemorefrakternosť na režim zahŕňajúci cyklofosfamid podaný krátko pred lymfodeplečnou chemoterapiou, potom sa majú použiť:

- cytarabín ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenózne denne počas 2 dní) a etopozid ($150\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenózne denne počas 3 dní, začiatok s prvou dávkou cytarabínu).

DLBCL a FL

Odporúčaný režim lymfodeplečnej chemoterapie je:

- fludarabín ($25\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenózne denne počas 3 dní) a cyklofosfamid ($250\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenózne denne počas 3 dní, začiatok s prvou dávkou fludarabínu).

Ak sa u pacienta predtým vyskytla hemoragická cystitída 4. stupňa pri cyklofosfamide alebo sa u neho preukázala chemorefrakternosť na režim zahŕňajúci cyklofosfamid podaný krátko pred lymfodeplečnou chemoterapiou, potom sa má použiť:

- bendamustín ($90\ \text{mg}/\text{m}^2$ intravenózne denne počas 2 dní).

Premedikácia

Na minimalizovanie prípadných akútnych reakcií na infúziu sa odporúča, aby pacienti dostali premedikáciu podaním paracetamolu a difenhydramínu alebo iným H1 antihistaminikom približne 30 až 60 minút pred infúziou Kymriahu. Kortikosteroidy sa nemajú používať vôbec, okrem naliehavého prípadu ohrozenia života (pozri časť 4.4).

Klinické posúdenie pred infúziou

Liečba Kymriahom sa má oddialiť u niektorých rizikových skupín pacientov (pozri časť 4.4).

Monitorovanie po infúzií

- Pacienti majú byť sledovaní denne počas prvých 10 dní po infúzii na príznaky a prejavy prípadného syndrómu uvoľňovania cytokínov, neurologických udalostí a iných toxických účinkov. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po infúzii alebo pri prvých prejavoch/príznakoch syndrómu uvoľňovania cytokínov a/alebo neurologických udalostí.
- Po uplynutí prvých 10 dní po podaní infúzie má byť pacient sledovaný podľa rozhodnutia lekára.
- Pacientov je potrebné poučiť, aby zostali v blízkosti (do 2 hodín cesty) kvalifikovaného liečebného centra najmenej 4 týždne od podania infúzie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

B bunková ALL

Bezpečnosť a účinnosť Kymriahu u tejto populácie sa nestanovili.

DLBCL a FL

U pacientov vo veku viac ako 65 rokov sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Pacienti séropozitívni na vírus hepatitídy B (HBV), vírus hepatitídy C (HCV) alebo vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV)

V súčasnosti nie sú skúsenosti s výrobou Kymriahu pre pacientov s pozitívnym výsledkom testu na HIV, aktívnu HBV alebo aktívnu infekciu HCV. Materiál pochádzajúci z leukaferézy od týchto pacientov nebude akceptovaný na výrobu Kymriahu. Testovanie na HBV, HCV a HIV sa musí vykonať v súlade s klinickými smernicami pred odobraním buniek na výrobu.

Pediatrická populácia

B bunková ALL

V súčasnosti sú obmedzené skúsenosti s Kymriahom u pediatrických pacientov vo veku menej ako 3 roky. V súčasnosti dostupné údaje pre túto vekovú skupinu sú opísané v časti 4.8 a 5.1.

DLBCL

Bezpečnosť a účinnosť Kymriahu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

FL

Bezpečnosť a účinnosť Kymriahu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Kymriah je určený len na intravenózne podanie.

Príprava na infúziu

Kymriah je určený len na autológne použitie. Pred podaním sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi na infúzných vakoch Kymriahu a v sprievodnej dokumentácii. Celkový počet infúzných vakov, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v dokumentácii špecifickej pre šaržu (pozri časť 4.4).

Načasovanie rozmrazenia Kymriahu a podania infúzie sa má skoordinať (pozri časť 6.6).

Podanie

Kymriah sa má podať ako intravenózna infúzia cez intravenóznou hadičku neobsahujúcu latex a bez filtra na odstránenie leukocytov, samospádom rýchlosťou 10 až 20 ml za minútu.

Ak je objem podávaného Kymriahu ≤ 20 ml, rýchla intravenózna infúzia môže byť alternatívnou metódou na podávanie.

Podrobné pokyny týkajúce sa prípravy, podania, opatrení v prípade náhodného vystavenia sa lieku a likvidácie Kymriahu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Musia sa vziať do úvahy kontraindikácie lymfodeplečnej chemoterapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na (do)sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Autológne použitie

Kymriah je určený iba na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Kymriah sa nesmie podať, ak informácie na obale lieku a v dokumentácii špecifickej pre šaržu nezodpovedajú totožnosti pacienta.

Dôvody na odklad liečby

Vzhľadom na riziká spojené s liečbou tisagenlecleucelom sa infúzia má oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov:

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (hlavne pľúcne reakcie, srdcové reakcie alebo hypotenzia) na predchádzajúce chemoterapie.
- Aktívna nezvládnutá infekcia.
- Aktívna reakcia štetu proti hostiteľovi (*graft-versus-host disease*, GVHD).
- Významné klinické zhoršenie leukemickej záťaže alebo rýchla progresia lymfómu po lymfodeplečnej chemoterapii.

Prenos infekčných agensov

Hoci sa Kymriah testuje na sterilitu a mykoplazmy, existuje riziko prenosu infekčných agensov. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú Kymriah, musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytnú prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby začať vhodnú liečbu.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Kymriahom nesmú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené v pohotovostnej karte pre pacienta, ktorú musí pacient dostať po liečbe.

Aktívna leukémia alebo lymfóm centrálnej nervovej sústavy (CNS)

S použitím Kymriahu u pacientov s aktívnou leukémiou CNS a aktívnym lymfómom CNS sú len obmedzené skúsenosti. Preto sa pomer rizika a prínosu Kymriahu u týchto populácií nestanovil.

Syndróm uvoľňovania cytokínov

Po infúzii Kymriahu sa často pozoroval syndróm uvoľňovania cytokínov, vrátane fatálnych alebo život ohrozujúcich udalostí (pozri časť 4.8). Takmer vo všetkých prípadoch sa syndróm uvoľňovania cytokínov objavil medzi 1. a 10. dňom (medián nástupu 3 dni) po podaní infúzie Kymriahu u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL, medzi 1. a 9. dňom (medián nástupu 3 dni) po infúzii Kymriahu u dospelých pacientov s DLBCL a medzi 1. a 14. dňom (medián nástupu 4 dni) po infúzii Kymriahu u dospelých pacientov s FL. Medián času do vymiznutia syndrómu uvoľňovania cytokínov bol 8 dní u pacientov s B bunkovou ALL, 7 dní u pacientov s DLBCL a 4 dni u pacientov s FL.

Symptómy syndrómu uvoľňovania cytokínov môžu zahŕňať vysokú horúčku, zimnicu, myalgiu, artralgiu, nauzeu, vracanie, hnačku, diaforézu, exantém, anorexiu, únavu, bolesť hlavy, hypotenziu, dyspnoe, tachypnoe, hypoxiu a tachykardiu. Môžu sa tiež pozorovať dysfunkcie orgánov, vrátane srdcovej insuficiencie, insuficiencie obličiek a poškodenia pečene so sprievodnou zvýšenou aspartátaminotransferázou (AST), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) alebo zvýšeným

celkovým bilirubínom. V niektorých prípadoch sa môžu pri syndróme uvoľňovania cytokínov vyskytnúť diseminovaná intravaskulárna koagulácia (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) s nízkymi koncentraciami fibrinogénu, syndróm presakovania kapilár (*capillary leak syndrome*, CLS), syndróm aktivácie makrofágov (*macrophage activation syndrome*, MAS) a hemofagocytová lymfohistiocytóza (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH). U pacientov je potrebné dôsledne monitorovať príznaky a prejavy týchto udalostí, vrátane horúčky.

Rizikové faktory závažného syndrómu uvoľňovania cytokínov u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL sú: veľká nádorová masa pred infúziou, nezvládnutá alebo zväčšujúca sa nádorová masa po lymfodeplečnej chemoterapii, aktívna infekcia a rýchly nástup horúčky alebo syndrómu uvoľňovania cytokínov po infúzii Kymriahu. Veľká nádorová masa pred infúziou Kymriahu bola identifikovaná ako rizikový faktor pre vznik závažného syndrómu uvoľňovania cytokínov u dospelých pacientov s DLBCL.

Pred podaním Kymriahu pediatrickým a mladým dospelým pacientom s B bunkovou ALL sa treba snažiť o zníženie a kontrolu nádorovej záťaže pacienta.

Pri všetkých indikáciách sa majú urobiť primerané profylaktické a terapeutické opatrenia proti infekciám a má sa zabezpečiť úplné vymiznutie akýchkoľvek existujúcich infekcií. Infekcie sa môžu tiež vyskytnúť počas syndrómu uvoľňovania cytokínov a môžu zvýšiť riziko fatálnej udalosti.

Liečba syndrómu uvoľňovania cytokínov súvisiaceho s Kymriahom

Liečba syndrómu uvoľňovania cytokínov má byť založená výlučne na klinických príznakoch pacienta a je v súlade s algoritmom liečby syndrómu uvoľňovania cytokínov uvedeným v tabuľke 1. Liečba založená na účinku proti IL-6, napr. tocilizumabom, sa podávala pri stredne závažnom alebo závažnom syndróme uvoľňovania cytokínov súvisiacom s Kymriahom. Jedna dávka tocilizumabu pre každého pacienta musí byť na mieste a dostupná na podanie pred infúziou Kymriahu. Liečebné centrum má mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu do 8 hodín. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, musia byť pred infúziou dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Kortikosteroidy sa môžu podať v naliehavých prípadoch ohrozenia života. Tisagenlecleucel sa naďalej šíri a pretrváva po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov. Pacienti s medicínsky významnou dysfunkciou srdca sa majú liečiť v súlade so štandardmi urgentnej starostlivosti a majú sa u nich zvážiť opatrenia, ako je echokardiografia. Antagonisty faktora nekrotizujúceho nádory (*tumour necrosis factor*, TNF) sa neodporúčajú na liečbu syndrómu uvoľňovania cytokínov súvisiaceho s Kymriahom.

Tabuľka 1 Algoritmus liečby syndrómu uvoľňovania cytokínov

Závažnosť syndrómu uvoľňovania cytokínov	Symptomatická liečba	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Mierne symptómy vyžadujúce len symptomatickú liečbu, napr. - mierne zvýšená teplota - únava - anorexia	Vylúčte iné príčiny (napr. infekciu) a podajte špecifickú symptomatickú liečbu, napríklad antipyretiká, antiemetiká, analgetiká atď. V prípade neutropénie podajte antibiotiká v súlade s národnými smernicami	Neaplikovateľné	Neaplikovateľné
Symptómy vyžadujúce stredne intenzívny zásah: - vysoká horúčka - hypoxia - mierna hypotenzia	Antipyretiká, kyslík, intravenózne podanie tekutín a/alebo nízke dávky vazopresívnych liekov podľa potreby Iné orgánové toxicity liečte v súlade s národnými smernicami	Ak po symptomatickej liečbe nedôjde k zlepšeniu, podajte v priebehu 1 hodiny tocilizumab intravenózne: - 8 mg/kg (max. 800 mg), ak je telesná hmotnosť ≥ 30 kg - 12 mg/kg, ak je telesná hmotnosť < 30 kg. Ak nedôjde k zlepšeniu, opakujte každých 8 hodín (maximálne 4 dávky)*	Ak nedôjde k zlepšeniu do 12 – 18 hodín od podania tocilizumabu, podávajte intravenózne dennú dávku 2 mg/kg metylprednizolónu (alebo ekvivalent) dovedy, kým nie sú potrebné vazopresorické lieky a kyslík, potom dávku znížujte*
Symptómy vyžadujúce intenzívny zásah: - hypoxia vyžadujúca suplementáciu kyslíkom s vysokým prietokom alebo - hypotenzia vyžadujúca vysoké dávky alebo viaceré vazopresívne lieky	Kyslík s vysokým prietokom Intravenózne tekutiny a vysoké dávky vazopresívnych liekov Iné orgánové toxicity liečte v súlade s národnými smernicami		
Život ohrozujúce symptómy: - hemodynamická nestabilita napriek intravenóznym tekutinám a vazopresívny liekom - zhoršujúca sa respiračná tieseň - rýchle klinické zhoršenie	Mechanická ventilácia Intravenózne tekutiny a vazopresívne lieky vo vysokých dávkach Iné orgánové toxicity liečte v súlade s národnými smernicami		
* Ak nedôjde k zlepšeniu po podaní tocilizumabu a steroidov, zvážte iné antic cytokínové a anti -T bunkové liečby podľa inštitucionálnej politiky a publikovaných smerníc.			

Alternatívne stratégie manažmentu syndrómu uvoľňovania cytokínov môžu byť implementované na základe príslušných inštitucionálnych alebo akademických smerníc.

Neurologické nežiaduce reakcie

Neurologické udalosti, predovšetkým encefalopatia, stav zmätenosti alebo delírium, sa často vyskytujú pri Kymriahu a môžu byť závažné alebo ohrozovať život (pozri časť 4.8). Ďalšie prejavy zahŕňali zníženú úroveň vedomia, záchvaty, afáziu a poruchu reči. Väčšina neurologických udalostí sa vyskytla do 8 týždňov po infúzii Kymriahu a bola prechodná. Medián času do vzniku prvých neurologických udalostí, ktoré sa vyskytli kedykoľvek po infúzii Kymriahu bol 9 dní pri B bunkovej ALL, 6 dní pri DLBCL a 9 dní pri FL. Medián času do vymiznutia bol 7 dní pri B bunkovej ALL, 13 dní pri DLBCL a 2 dni pri FL. Neurologické udalosti sa môžu objaviť súbežne so syndrómom uvoľňovania cytokínov,

po vymiznutí syndrómu uvoľňovania cytokínov alebo bez prítomnosti syndrómu uvoľňovania cytokínov.

Pacientov je potrebné monitorovať pre neurologické udalosti. V prípade výskytu neurologických udalostí treba pacientov diagnostikovať a liečiť v závislosti od základnej patofyziológie a v súlade s lokálnymi smernicami liečby.

Infekcie a febrilná neutropénia

Pacienti s aktívnou nezvládnutou infekciou nemajú začať liečbu Kymriahom, kým infekcia nevymizne. Pred podaním infúzie Kymriahu má byť profylaxia infekcie v súlade so štandardnými smernicami vzhľadom na stupeň predchádzajúcej imunosupresie.

Závažné infekcie, vrátane život ohrozujúcich alebo fatálnych infekcií, v niektorých prípadoch s neskorým nástupom, sa často vyskytli u pacientov po infúzii Kymriahu (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie a majú dostať primeranú liečbu. Podľa potreby sa im majú podať profylaktické antibiotiká a monitorovacie testovanie sa má vykonávať pred liečbou Kymriahom a počas liečby. Je známe, že infekcie komplikujú priebeh a liečbu sprievodného syndrómu uvoľňovania cytokínov. U pacientov s neurologickými nežiaducimi účinkami sa má vziať do úvahy pravdepodobnosť oportúnnych infekcií centrálného nervového systému a majú sa vykonať príslušné diagnostické vyšetrenia.

Po infúzii Kymriahu sa u pacientov často pozorovala febrilná neutropénia (pozri časť 4.8), ktorá môže byť súběžná so syndrómom uvoľňovania cytokínov. Pri febrilnej neutropénii sa infekcia má vyhodnotiť a patrične liečiť širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a ďalšou podpornou starostlivosťou, ako je medicínsky indikované.

U pacientov, ktorí po Kymriahu dosiahnu kompletnú remisiu, môžu výsledné nízke koncentrácie imunoglobulínov zvýšiť riziko infekcií. Príznakom a prejavom infekcie sa má venovať pozornosť podľa veku a v súlade so štandardnými špecifickými smernicami.

Dlhodobé cytopénie

Pacienti môžu naďalej vykazovať cytopénie počas niekoľkých týždňov po lymfodeplečnej chemoterapii a infúzii Kymriahu a majú dostať liečbu v súlade so štandardnými smernicami. U väčšiny pacientov, ktorí mali cytopénie na 28. deň po podaní Kymriahu, sa stav upravil na 2. alebo nižší stupeň do troch mesiacov po liečbe u pediatrických pacientov s ALL a DLBCL a do šiestich mesiacov u pacientov s FL. Dlhodobá neutropénia sa spájala so zvýšeným rizikom infekcie. Myeloidné rastové faktory, najmä granulocytový faktor stimulujúci kolónie makrofágov (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), majú potenciál zhoršovať symptómy syndrómu uvoľňovania cytokínov a neodporúčajú sa počas prvých 3 týždňov po infúzii Kymriahu alebo kým nevymizne syndróm uvoľňovania cytokínov.

Sekundárne malignity

U pacientov liečených Kymriahom sa môžu rozvinúť sekundárne malignity alebo recidívy rakoviny. Kvôli sekundárnym malignitám majú byť celoživotne sledovaní. V prípade výskytu sekundárných malignít je potrebné kontaktovať spoločnosť na získanie pokynov na odber vzoriek pacienta za účelom testovania.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia a agamaglobulinémia sa môžu vyskytnúť u pacientov po infúzii Kymriahu. Koncentrácie imunoglobulínov sa majú monitorovať po podaní Kymriahu. U pacientov s nízkymi koncentraciami imunoglobulínov je potrebné vykonať preventívne opatrenia, ako sú bezpečnostné opatrenia proti infekcii, profylaxia antibiotikami a náhrada imunoglobulínov podľa veku a v súlade so štandardnými smernicami.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis factor*, TLS)

Príležitostne sa pozoroval TLS, ktorý môže byť závažný. Na minimalizovanie rizika TLS majú dostať pacienti so zvýšenou kyselinou močovou alebo veľkou nádorovou masou alopurinol alebo alternatívnu profylaxiu pred infúziou Kymriahu. Príznaky a prejavy TLS sa majú monitorovať a udalosti liečiť v súlade so štandardnými smernicami.

Konkomitantné ochorenie

Pacienti s aktívnou poruchou CNS alebo nedostatočnou funkciou obličiek, pečene, pľúc alebo srdca v anamnéze boli vylúčení zo štúdií. Títo pacienti sú pravdepodobne citlivejší na následky nežiaducich reakcií opísaných nižšie a vyžadujú zvláštnu pozornosť.

Predchádzajúca transplantácia kmeňových buniek

Neodporúča sa, aby pacienti dostali Kymriah počas 4 mesiacov od alogénnej transplantácie kmeňových buniek (*allogeneic stem cell transplant*, SCT) pre možné riziko zhoršenia GVHD Kymriahom. Leukaferéza na výrobu Kymriahu sa má vykonať najmenej 12 týždňov po alogénnej SCT.

Sérologické testovanie

V súčasnosti nie sú skúsenosti s výrobou Kymriahu pre pacientov s pozitívnym výsledkom testu na HBV, HCV a HIV.

Testovanie na HBV, HCV a HIV sa musí vykonať v súlade s klinickými smernicami pred odobraním buniek na výrobu. Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) sa môže vyskytnúť u pacientov liečených liekmi účinkujúcimi proti B bunkám a môže viesť k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a smrti.

Predchádzajúce podanie liečby proti CD19

Skúsenosti s Kymriahom u pacientov, ktorí v minulosti dostali liečbu zameranú na CD19, sú obmedzené. Hoci bola pozorovaná aktivita tisagenlecleucelu, údaje sú v súčasnosti príliš obmedzené na to aby bolo možné primerane posúdiť profil prínosu a rizika u týchto pacientov. Kymriah sa neodporúča, ak u pacienta s leukémiou s negativitou CD19 došlo k relapsu po predchádzajúcej anti-CD19 liečbe.

Interferencia so virologickým testovaním

Vzhľadom na obmedzené a krátke úseky identickej genetickej informácie lentivírusového vektora použitého na vytvorenie Kymriahu a HIV môžu niektoré komerčné testy na nukleovú kyselinu (*nucleic acid tests*, NAT) HIV poskytnúť falošne pozitívny výsledok.

Reakcie z precitlivenosti

Závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené dimetylsulfoxidom (DMSO) a dextransom 40 v Kymriahu. Všetci pacienti sa majú počas podávania infúzie dôkladne sledovať.

Dlhodobé sledovanie

Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do registra na lepšie porozumenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti Kymriahu.

Obsah sodíka a draslíka

Tento liek obsahuje 24,3 mg až 121,5 mg sodíka na dávku, čo zodpovedá 1 až 6% WHO

odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické alebo farmakodynamické liekové interakčné štúdie s tisagenlekleucelom ani v pediatrickej aj v dospeljej populácii. Súbežné podávanie látok, o ktorých je známe, že inhibujú funkciu T buniek nebolo oficiálne sledované. Podávanie nízkych dávok kortikosteroidov podľa algoritmu liečby syndrómu uvoľňovania cytokínov neovplyvňuje expanziu a pretrvávanie CAR T buniek. Súbežné podávanie látok, o ktorých je známe, že stimulujú funkciu T buniek, nebolo sledované a účinky nie sú známe.

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými očkovacími látkami počas liečby Kymriahom alebo po nej sa neskúmala. Ako preventívne opatrenie sa neodporúča očkovať živými očkovacími látkami najmenej 6 týždňov pred začiatkom lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby Kymriahom a do imunitného zotavenia po liečbe.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Prípadná gravidita u žien vo fertilnom veku sa má preveriť pred začiatkom liečby Kymriahom.

Pre informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí dostávajú lymfodeplečnú chemoterapiu, pozri informácie o predpisovaní lymfodeplečnej chemoterapie.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o expozícii, ktoré by poskytli odporúčanie týkajúce sa dĺžky používania antikoncepcie po liečbe Kymriahom.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití tisagenlekleucelu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s tisagenlekleucelom za účelom zistenia, či podávanie lieku gravidnej žene môže spôsobiť poškodenie plodu, neboli vykonané (pozri časť 5.3). Nie je známe, či má tisagenlekleucel potenciál prechodu cez placentu do plodu a môže tak vyvolať fetálnu toxicitu, vrátane lymfocytopenie B buniek. Kymriah sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Gravidné ženy je potrebné poučiť o možných rizikách pre plod. Gravidita po liečbe Kymriahom sa má prediskutovať s ošetrovujúcim lekárom. Gravidné ženy, ktoré dostali Kymriah, môžu mať hypogamaglobulinémiu. Stanovenie koncentrácií imunoglobulínov je indikované u novorodencov matiek liečených Kymriahom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bunky tisagenlekleucelu vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Ženy, ktoré dojčia, je potrebné poučiť o možnom riziku pre dojčené dieťa.

Po podaní Kymriahu sa má dojčenie prediskutovať s ošetrovujúcim lekárom.

Fertilita

Nie sú údaje o účinku Kymriahu na fertilitu. Účinky Kymriahu na fertilitu mužov a žien sa nevyhodnotili v štúdiách na zvieratách.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kymriah má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pre možné neurologické udalosti, vrátane zmeneného duševného stavu alebo záchvatov, je u pacientov, ktorí dostali Kymriah, riziko zmeny alebo zníženej úrovne vedomia alebo koordinácie a musia sa vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov počas 8 týždňov nasledujúcich po infúzii Kymriahu.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti bolo založené na celkom 424 pacientoch (u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL, DLBCL a FL), ktorí dostávali Kymriah v troch multicentrických pivotných klinických štúdiách.

B bunková ALL

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli charakteristické u 212 pacientov, ktorí dostali infúziu Kymriahu v multicentrickej pivotnej klinickej štúdii CCTL019B2202 a v podporných štúdiách CCTL019B2205J a CCTL019B2001X.

Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie boli syndróm uvoľňovania cytokínov (75 %), infekcie (70 %), hypogamaglobulinémia (49 %), pyrexia (43 %) a znížená chuť do jedla (28 %).

Najčastejšie hematologické laboratórne odchýlky boli pokles bielych krviniek (100 %), pokles hemoglobínu (99 %), pokles neutrofilov (98 %), pokles lymfocytov (98 %) a pokles trombocytov (95 %).

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli hlásené u 86 % pacientov. Najčastejšou nehematologickou nežiaducou reakciou 3. a 4. stupňa bol syndróm uvoľňovania cytokínov (37 %).

Najčastejšími hematologickými laboratórnymi odchýlkami 3. a 4. stupňa boli pokles bielych krviniek (97 %), pokles lymfocytov (94 %), pokles neutrofilov (96 %), pokles trombocytov (70 %) a pokles hemoglobínu (46 %).

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa sa pozorovali častejšie počas prvých 8 týždňov po infúzii (78 % pacientov) v porovnaní s časom po 8 týždňoch od infúzie (49 % pacientov).

DLBCL

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli charakteristické u 115 pacientov, ktorí dostali infúziu Kymriahu v jednej globálnej multicentrickej medzinárodnej štúdii, t.j. v prebiehajúcej pivotnej klinickej štúdii CCTL019C2201.

Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie boli syndróm uvoľňovania cytokínov (57 %), infekcie (58 %), pyrexia (35 %), hnačka (31 %), nauzea (29 %), únava (27 %) a hypotenzia (25 %).

Najčastejšie hematologické laboratórne odchýlky boli pokles lymfocytov (100 %), pokles bielych krviniek (99 %), pokles hemoglobínu (99 %), pokles neutrofilov (97 %) a pokles trombocytov (95 %).

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli hlásené u 88 % pacientov. Najčastejšími nehematologickými nežiaducimi reakciami 3. a 4. stupňa boli infekcie (34 %) a syndróm uvoľňovania cytokínov (23 %).

Najčastejšími (>25 %) hematologickými laboratórnymi odchýlkami 3. a 4. stupňa boli pokles počtu lymfocytov (95 %), pokles počtu neutrofilov (82 %), pokles počtu bielych krviniek (78 %), pokles hemoglobínu (59 %) a pokles počtu trombocytov (56 %).

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa sa pozorovali častejšie počas prvých 8 týždňov po infúzii (82 %) v porovnaní s časom po 8 týždňoch od infúzie (48 %).

FL

Nežiaduce reakcie popísané v tejto časti boli charakterizované u 97 pacientov s infúziou Kymriahu v jednej globálnej multicentrickej medzinárodnej štúdiu, t. j. prebiehajúcej pivotnej klinickej štúdiu CCTL019E2202.

Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie (>25 %) boli syndróm uvoľňovania cytokínov (50 %), infekcie (50 %) a bolesť hlavy (26 %).

Najčastejšie hematologické laboratórne odchýlky boli pokles hemoglobínu (94 %), pokles lymfocytov (92 %), pokles počtu bielych krviniek (91 %), pokles počtu neutrofilov (89 %) a pokles počtu trombocytov (89 %).

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli hlásené u 75 % pacientov. Najčastejšími nehematologickými nežiaducimi reakciami 3. a 4. stupňa boli infekcie (16 %).

Najčastejšie (>25 %) hematologické laboratórne odchýlky 3. a 4. stupňa boli pokles lymfocytov (87 %), pokles počtu bielych krviniek (74 %), pokles počtu neutrofilov (71 %), pokles počtu trombocytov (26 %) a pokles hemoglobínu (25 %).

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa boli častejšie pozorované počas prvých 8 týždňov po infúzii (70 %) v porovnaní s 8 týždňami po infúzii (40 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti sa zistili u 79, 115 a 97 pacientov v pokračujúcich multicentrických pivotných klinických štúdiách (CCTL019B2202, CCTL019C2201 a CCTL019E2202), ako aj u 64 a 69 pacientov v podporných štúdiách (CCTL019B2205J a CCTL019B2001X). Nežiaduce reakcie na liek z týchto klinických štúdií (tabuľka 2) sú zoradené podľa systému orgánových tried MedDRA. V každej systémovej orgánovej triede sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na liek pozorované v klinických štúdiách

Infekcie a nákazy¹⁾	
Veľmi časté:	Infekcie – patogén neurčený, vírusové infekcie, bakteriálne infekcie
Časté:	Mykotické infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopénia
Časté:	Leukopénia, pancytopenia, koagulopatia, lymfopénia
Menej časté:	Aplázia B buniek
Poruchy imunitného systému	
Veľmi časté:	Syndróm uvoľňovania cytokínov, hypogamaglobulinémia ²⁾
Časté:	Reakcia súvisiaca s infúziou, reakcia štetu proti hostiteľovi ³⁾ , hemofagocytová lymfocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypofosfatémia
Časté:	Hypomagneziémia, hypoalbuminémia ⁴⁾ , hyperglykémia, hyponatrémia, hyperurikémia ⁵⁾ , hyperkalcémia, syndróm z rozpadu nádoru, hyperkalémia, hyperfosfatémia ⁶⁾ , hypernatrémia, hyperferitémia ⁷⁾ , hypokalcémia
Menej časté:	Hypermagnezémia

Psychické poruchy	
Časté:	Úzkosť, delírium ⁸⁾ , poruchy spánku ⁹⁾
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy ¹⁰⁾ , encefalopatia ¹¹⁾
Časté:	Závraty ¹²⁾ , periférna neuropatia ¹³⁾ , tremor ¹⁴⁾ , porucha motorickej funkcie ¹⁵⁾ , záchvaty ¹⁶⁾ , poruchy reči ¹⁷⁾ , neuralgia ¹⁸⁾
Menej časté:	Ischemický mozgový infarkt, ataxia ¹⁹⁾ , syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami**
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku ²⁰⁾
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi časté:	Tachykardia ²¹⁾
Časté:	Zlyhanie srdca ²²⁾ , zastavenie srdca, fibrilácia predsieni
Menej časté:	Ventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	
Veľmi časté:	Hemorragia ²³⁾ , hypotenzia ²⁴⁾ , hypertenzia
Časté:	Trombóza ²⁵⁾ , syndróm presakovania kapilár
Menej časté:	Návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Kašeľ ²⁶⁾ , dyspnoe ²⁷⁾ , hypoxia
Časté:	Orofaryngálna bolesť ²⁸⁾ , pľúcny edém ²⁹⁾ , upchatý nos, pleurálny výpotok, tachypnoe
Menej časté:	Syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcny infiltrát
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka, nauzea, vracanie, zápcha, bolesť brucha ³⁰⁾
Časté:	Stomatitída, distenzia brucha, sucho v ústach, ascites
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Exantém ³¹⁾
Časté:	Pruritus, erytém, hyperhidróza, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, muskuloskeletálna bolesť ³²⁾
Časté:	Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté:	Akútne poškodenie obličiek ³³⁾
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Pyrexia, únava ³⁴⁾ , edém ³⁵⁾ , bolesť ³⁶⁾
Časté:	Ochorenie podobné chrípke, asténia, syndróm multiorgánového zlyhania, zimnica
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Znížený počet lymfocytov*, znížený počet bielych krviniek*, znížený hemoglobín*, znížený počet neutrofilov*, znížený počet trombocytov*, zvýšené pečeňové enzýmy ³⁷⁾
Časté:	Zvýšený bilirubín v krvi, znížená telesná hmotnosť, znížený fibrinogén v krvi, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer, zvýšený d-dimér fibrínu, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, predĺžený protrombínový čas
1)	Uvedené infekcie a nákazy predstavujú skupinové označenia vyššej úrovne.
2)	Hypogamaglobulinémia zahŕňa zníženie imunoglobulínu A v krvi, zníženie imunoglobulínu G v krvi, zníženie imunoglobulínu M v krvi, hypogamaglobulinémiu, imunodeficienciu, bežnú variabilnú imunodeficienciu a zníženú hladinu imunoglobulínov.
3)	Reakcia štepu proti hostiteľovi (Graft-versus-host Disease, GvHD) zahŕňa GvHD, GvHD v gastrointestinálnom trakte, kožnú GvHD.
4)	Hypoalbuminémia zahŕňa pokles albumínu, hypoalbuminémiu.

- 5) Hyperurikémia zahŕňa zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi, hyperurikémia.
- 6) Hyperfosfatémia zahŕňa zvýšené hladiny fosforu v krvi, hyperfosfatémia.
- 7) Hyperferitinémia zahŕňa hyperferitinémiu, zvýšenie sérového feritínu.
- 8) Delírium zahŕňa agitáciu, delírium, halucinácie, zrkové halucinácie, podráždenosť a nepokoj.
- 9) Porucha spánku zahŕňa insomniu, nočné mory a poruchu spánku.
- 10) Bolesť hlavy zahŕňa bolesť hlavy a migrénu.
- 11) Encefalopatia zahŕňa automatizmus, kognitívnu poruchu, stav zmätenosti, zníženú úroveň vedomia, poruchu pozornosti, encefalopatiu, letargiu, zhoršenie pamäte, zmeny duševného stavu, metabolickú encefalopatiu, somnolenciu a poruchy myslenia. Encefalopatia je dominantným znakom syndrómu neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), spolu s ďalšími príznakmi.
- 12) Závraty zahŕňajú točenie hlavy, presynkopu a synkopu.
- 13) Periférna neuropatia zahŕňa dyzestéziu, hyperestéziu, hypestéziu, periférnu neuropatiu parestéziu a periférnu senzorickú neuropatiu.
- 14) Tremor zahŕňa dyskinézu a tras.
- 15) Porucha motorickej funkcie zahŕňa svalové kŕče, svalové záškľby, myoklonus a myopatiu.
- 16) Záchvat zahŕňa kŕče, generalizované tonicko-klonické záchvaty, záchvaty a status epilepticus.
- 17) Poruchy reči zahŕňajú dysartriú, afáziu a poruchy reči.
- 18) Neuralgia zahŕňa neuralgickú bolesť a ischias.
- 19) Ataxia zahŕňa poruchu koordinácie a dysmetriú.
- 20) Porucha zraku zahŕňa rozmazané videnie a poškodenie zraku.
- 21) Tachykardia zahŕňa sínusovú tachykardiú, supraventrikulárnu tachykardiú, tachykardiú
- 22) Zlyhanie srdca zahŕňa zlyhávanie srdca, kongestívne zlyhávanie srdca, dysfunkciu ľavej komory a dysfunkciu pravej komory.
- 23) Krvácanie zahŕňa rektálne krvácanie, krvavé pľuzgieri, prítomnosť krvi v moči, krvácanie v mieste katétra, krvácanie do mozgu, krvácanie do spojiviek, kontúziu, hemoragickú cystitídu, diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu, krvácanie z dvanástnikového vredu, ekchymózu, epistaxu, kontúziu oka, gastrointestinálne krvácanie, krvácanie ďasien, hemartrózu, hematemézu, hematochézu, hematóm, hematúriu, hemoptýzu, silné menštruačné krvácanie, hematóm v mieste vpichu, intermenštruačné krvácanie, krvácanie do hrubého čreva, krvácanie z pier, melénu, krvácanie z úst, slizničné krvácanie, krvavé pľuzgieri v ústach, periorbitálny hematóm, peritoneálny hematóm, petechie, faryngálne krvácanie, pooperačné krvácanie, krvácanie do pľúc, purpuru, krvácanie z konečníka, retinálne krvácanie, krvácanie v mieste stómie, subkutánný hematóm, subdurálny hematóm, subdurálne krvácania, krvácanie zo zubnej jamky, tracheálny hematóm, poúrazový hematóm, krvácanie nádoru, krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu a vaginálne krvácanie.
- 24) Hypotenzia zahŕňa nízky krvný tlak a ortostatickú hypotenziu.
- 25) Trombóza zahŕňa hlbokú žilovú trombózu, embóliu, pľúcnu embóliu, trombózu, trombózu vena cava a venóznou trombózu.
- 26) Kašeľ zahŕňa kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa horných dýchacích ciest.
- 27) Dyspnoe zahŕňa akútne respiračné zlyhanie, dýchavičnosť, námahové dyspnoe, respiračnú tieseň a respiračné zlyhanie.
- 28) Orofaryngálna bolesť zahŕňa bolesť ústnej dutiny a orofaryngálnu bolesť.
- 29) Pľúcny edém zahŕňa akútny pľúcny edém a pľúcny edém.
- 30) Bolesť brucha zahŕňa nepríjemné pocity v bruchu, bolesť brucha, bolesť hornej a dolnej časti brucha a gastrointestinálnu bolesť.
- 31) Exantém zahŕňa dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, kontaktnú dermatitídu, vyrážku, makulopapulárny exantém, papulárny exantém a svrbiaci exantém.
- 32) Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť v boku, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, bolesť krku, nekardiálnu bolesť na hrudníku.
- 33) Akútna porucha funkcie obličiek zahŕňa akútnu poruchu funkcie obličiek, anúriu, azotémiu, abnormálnu hladinu kreatinínu v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšenú kyselinu močovú v krvi, zlyhanie obličiek, poruchu funkcie obličkových tubulov a nekrózu obličkových tubulov.
- 34) Únava zahŕňa vyčerpanosť a slabosť.

35)	Edém zahŕňa edém tváre, zadržiavanie tekutín, generalizovaný edém, hypervolémiu, lokalizovaný edém, periférny edém, periorbitálny edém a periférny opuch.
36)	Bolesť zahŕňa bolesť a bolesť v končatine.
37)	Zvýšenie pečeňových enzýmov zahŕňa zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie transamináz.
*	Frekvencia sa zakladá na laboratórných hodnotách. Pacienti sú zarátaní len pre najhorší stupeň pozorovaný po zaradení do štúdie.
**	Skratka ICANS. Prejavy alebo príznaky môžu byť progresívne a môžu zahŕňať afáziu, zmenenú úroveň vedomia, zhoršenie kognitívnych schopností, oslabenie motoriky, záchvaty a edém mozgu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Syndróm uvoľňovania cytokínov

V klinických štúdiách u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL (N=212) bol syndróm uvoľňovania cytokínov hlásený u 75 % pacientov (u 37 % so závažnosťou 3. alebo 4. stupňa, 0,5 % [1 pacient] s fatálnym koncom).

V pokračujúcej klinickej štúdii pri DLBCL (N=115) bol syndróm uvoľňovania cytokínov hlásený u 57 % pacientov (u 23 % so závažnosťou 3. alebo 4. stupňa).

V pokračujúcej klinickej štúdii pri FL (N=97) bol syndróm uvoľňovania cytokínov hlásený u 50 % pacientov. Neboli hlásené žiadne udalosti 3. alebo 4. stupňa.

Syndróm uvoľňovania cytokínov sa hodnotil podľa Pennových kritérií v štúdiách B bunkovej ALL a DLBCL v pediatickej populácii a u mladých dospelých nasledovne: 1. stupeň: slabé reakcie, reakcie vyžadujúce podpornú starostlivosť; 2. stupeň: stredne silné reakcie, reakcie vyžadujúce intravenóznou liečbu; 3. stupeň: závažné reakcie, reakcie vyžadujúce nízke dávky vazopresorických liekov alebo doplnkový kyslík; 4. stupeň: reakcie ohrozujúce život, také, ktoré vyžadujú vysoké dávky vazopresorických liekov alebo intubáciu; 5. stupeň: smrť.

Syndróm uvoľňovania cytokínov bol hodnotený podľa Leeových kritérií v štúdii FL nasledovne: 1. stupeň: mierne celkové symptómy vyžadujúce symptomatickú liečbu; 2. stupeň: príznaky vyžadujúce stredne intenzívny zásah, ako je suplementácia kyslíkom s nízkym prietokom alebo nízka dávka vazopresorických liekov; 3. stupeň: symptómy vyžadujúce intenzívny zásah, ako je suplementácia kyslíkom s vysokým prietokom a vysoká dávka vazopresorických liekov; 4. stupeň: život ohrozujúce symptómy vyžadujúce intubáciu; 5. stupeň: smrť.

Pre klinické zvládnutie syndrómu uvoľňovania cytokínov, pozri časť 4.4 a tabuľku 1.

Infekcie a febrilná neutropénia

U pacientov s B bunkovou ALL sa závažné infekcie (3. a vyššieho stupňa), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť fatálne, vyskytli po infúzii Kymriahu u 36 % pacientov. Celková incidencia (všetky stupne) bola 70 % (nešpecifikované 55 %, vírusové 31 %, bakteriálne 24 % a mykotické 12 %) (pozri časť 4.4). Infekciu niektorého typu malo počas 8 týždňov po infúzii Kymriahu 41 % pacientov.

U pacientov s DLBCL sa závažné infekcie (3. a vyššieho stupňa), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť fatálne, vyskytli u 34 % pacientov. Celková incidencia (všetky stupne) bola 58 % (nešpecifikované 48 %, bakteriálne 15 %, mykotické 11 % a vírusové 11 %) (pozri časť 4.4). Infekciu niektorého typu malo počas 8 týždňov 37 % pacientov.

U pacientov s FL sa závažné infekcie (3. a 4. stupňa) vyskytli u 16 % pacientov. Celková incidencia (všetky stupne) bola 50 % (nešpecifikované 36 %, vírusové 17 %, bakteriálne 6 % a mykotické 2 %) (pozri časť 4.4). Infekciu niektorého typu malo počas 8 týždňov 19 % pacientov.

Závažná febrilná neutropénia (3. alebo 4. stupňa) sa pozorovala u 26 % pediatrických a mladých

dospelých pacientov s B bunkovou ALL, 17 % pacientov s DLBCL a 12 % pacientov s FL. Liečbu febrilnej neutropénie pred a po infúzii Kymriahu, pozri časť 4.4.

Dlhodobé cytopénie

Cytopénie sú pri predchádzajúcej chemoterapii a liečbe Kymriahom veľmi časté.

Všetci pediatrickí a mladí dospelí pacienti s B bunkovou ALL mali cytopéniu 3. alebo 4. stupňa po určitom čase od infúzie Kymriahu. Cytopénie 3. a 4. stupňa, ktoré nevymizli do 28 dní po infúzii Kymriahu, zahŕňali na základe laboratórných nálezov pokles počtu bielych krviniek (50 %), neutrofilov (56 %), lymfocytov (43 %), trombocytov (32 %) a pokles hemoglobínu (11 %).

Všetci dospelí pacienti s DLBCL malo cytopénie 3. a 4. stupňa po určitom čase od infúzie Kymriahu. Cytopénie 3. a 4. stupňa, ktoré nevymizli do 28 dní, zahŕňali na základe laboratórných nálezov pokles počtu trombocytov (39 %), lymfocytov (29 %), neutrofilov (25 %), bielych krviniek (21 %) a pokles hemoglobínu (14 %).

U dospelých pacientov s FL malo 99 % cytopénie 3. a 4. stupňa kedykoľvek po infúzii Kymriahu. Cytopénie 3. a 4. stupňa, ktoré nevymizli do 28 dní po infúzii Kymriahu, zahŕňali na základe laboratórných nálezov pokles počtu lymfocytov (23 %), trombocytov (17 %), neutrofilov (16 %), bielych krviniek (13 %) a pokles hemoglobínu (3 %).

Neurologické nežiaduce reakcie

Väčšina neurotoxických udalostí sa vyskytla počas 8 týždňov po infúzii a bola prechodná.

U pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL sa vyskytli závažné neurologické nežiaduce reakcie zahrňajúce prejavy encefalopatie a/alebo delíria u 32 % pacientov (10 % bolo 3. alebo 4. stupňa) počas 8 týždňov po infúzii Kymriahu. U pacientov s DLBCL sa vyskytli prejavy encefalopatie a/alebo delíria u 20 % pacientov (11 % bolo 3. alebo 4. stupňa) počas 8 týždňov po infúzii Kymriahu. U pacientov s FL sa tieto vyskytli u 9 % pacientov (1 % 3. alebo 4. stupňa) do 8 týždňov po infúzii Kymriahu. Spomedzi neurotoxických udalostí u pacientov s FL sa syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) vyskytol u 4 % pacientov (1 % 3. alebo 4. stupňa), u všetkých do 8 týždňov po infúzii Kymriahu.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia bola hlásená u 49 % pacientov liečených Kymriahom pre r/r ALL, 17 % pacientov s r/r DLBCL a 17 % pacientov s r/r FL.

Gravidné ženy, ktoré dostali Kymriah, môžu mať hypogamaglobulinémiu. U novorodencov narodených matkám liečeným Kymriahom sa majú hodnotiť hladiny imunoglobulínu.

Imunogenicita

V klinických štúdiách sa humorálna imunogenicita tisagenlekleucelu určila stanovením protilátok proti myšiemu CAR19 (anti-mCAR19) v sére pred podaním a po ňom. Test na protilátky anti-mCAR19 pred podaním bol pozitívny u väčšiny pediatrických a mladých dospelých pacientov s ALL (B2202; B2205J, B2001X, 84,0 %), dospelých pacientov s DLBCL (C2201; 93,9 %) a dospelých pacientov s FL (E2202, 66,0 %).

Protilátky anti-mCAR19 indukované liečbou sa zistili u 40,5 % pediatrických a mladých dospelých pacientov s ALL (B2202), u 8,7 % dospelých pacientov s DLBCL a u 28,7 % dospelých pacientov s FL. Už existujúce, ako aj liečbou indukované protilátky však nesúviseli s ovplyvnením klinickej odpovede, ani nemali vplyv na rozšírenie a pretrvanie účinnosti tisagenlekleucelu. Neexistuje žiadny dôkaz o ovplyvnení bezpečnosti alebo účinnosti Kymriahu prítomnosťou už existujúcich a liečbou indukovaných protilátok anti-mCAR19.

Odpovede T bunkovej imunogenicity sa nepozorovali u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL, u dospelých pacientov s r/r DLBCL a dospelých pacientov s FL.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť liečby tisagenlekleucelom u pediatrických pacientov s r/r B-bunkovou ALL vo veku od 3 rokov a starších bola vyhodnocovaná u 212 pacientov v pivotnej štúdií B2202 a v podporných štúdiách B2205J a B2001X, v ktorých väčšina pacientov (81%) mala menej ako 18 rokov (65/79 v B2202, 54/64 v B2205J a 52/69 v B2001X). Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov sú popísané v “Zhrnutí bezpečnostného profilu” a v Tabuľke 2 vyššie.

Bezpečnosť liečby tisagenlekleucelom u pediatrických pacientov s r/r B-bunkovou ALL vo veku menej ako 3 roky bola hodnotená v observačnej štúdií B2401 (n=43), kde bola celková skúsenosť s bezpečnosťou vo všeobecnosti konzistentná so známym bezpečnostným profilom tisagenlekleucelu.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce liekové reakcie boli odvodené zo skúseností s Kymriahom po uvedení lieku na trh prostredníctvom spontánnych hlásení prípadov, prípadov z literatúry, programov s rozšíreným prístupom a klinických štúdií iných, ako celosvetových registračných štúdií. Pretože sú tieto reakcie hlásené dobrovoľne z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo stanoviť príčinnú súvislosť s expozíciou tisagenlekleucelu.

Neznáma frekvencia: Anafylaktická reakcia/reakcia súvisiaca s infúziou, neurotoxicita.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie nebolo hlásené.

V prípade predávkovania je zvýšené potenciálne riziko pravdepodobnosti vzniku CRS vrátane závažného CRS. Pre podrobnejšie informácie o monitoringu, pozri časť 4.2; pre príznaky a prejavy CRS pozri časť 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XL04.

Mechanizmus účinku

Tisagenlekleucel je autológne, imunobunkové onkologické liečivo, pri ktorom sú preprogramované vlastné T bunky pacienta transgénom, kódujúcim chimérický receptor antigénu (CAR), aby identifikovali a eliminovali bunky exprimujúce CD19. CAR pozostáva z fragmentu myšej protilátky s jedným reťazcom, ktorý rozpoznáva CD19 a je spojený s vnútrobunkovými signálnymi doménami 4-1BB (CD137) a CD3 zeta. Zložka CD3 zeta je rozhodujúca pre spustenie aktivácie T buniek a protinádorovú aktivitu, zatiaľ čo 4-1BB zlepšuje rozšírenie a pretrvanie účinnosti tisagenlekleucelu. Po naviazaní na bunky exprimujúce CD19 vyšle CAR signál podporujúci rozšírenie T buniek a pretrvanie účinnosti tisagenlekleucelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL)

Bezpečnosť a účinnosť liečby Kymriahom u pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do

25 rokov a vrátane, s relabujúcou alebo refraktérnou (r/r) B-bunkovou ALL sa vyhodnotili u celkovo 203 pacientov v jednej pivotnej (B2202, N=79) a dvoch podporných (B2205J, N=64 a B2101J, N=60) otvorených štúdiách fázy I/II s jednou skupinou. Od všetkých pacientov sa produkty leukaferézy získali a kryokonzervovali pred alebo v čase vstupu do štúdie.

Pivotná štúdia B2202 (ELIANA) je multicentrická štúdia fázy II s jednou skupinou u pediatrických a mladých dospelých pacientov s r/r B-bunkovou ALL. Z 97 zaradených pacientov 79 dostalo infúziu Kymriahu; pre 8 pacientov (8%) nebolo možné Kymriah vyrobiť; dôvody skončenia pred infúziou Kymriahu zahŕňali úmrtie (n = 7; 7%) alebo nežiaduce udalosti (n=3; 3%) počas čakania na výrobu Kymriahu v klinickej štúdii. Medián trvania následného sledovania v štúdii, definovaný ako čas od infúzie Kymriahu do dátumu dokončenia alebo prerušenia zo sledovania pred dátumom ukončenia zhromažďovania údajov, bol 16,0 mesiacov (rozsah: 0,4-34,4). Medián času od infúzie Kymriahu do dátumu ukončenia zhromažďovania údajov bol 24,2 mesiacov (rozsah: 4,5 - 35,1). Štúdia stále pokračuje.

Kľúčové informácie o východiskových hodnotách pacientov ktorí boli zaradení a pacientov ktorým bola podaná infúzia sú uvedené v tabuľke 3. Väčšina pacientov (69/79, 87 %) dostala premostovacu liečbu, počas čakania na Kymriah. Celkovo 76 zo 79 pacientov (96%), ktorí dostali infúziu Kymriahu, dostalo po zaradení do štúdie a pred infúziou jedinej dávky Kymriahu aj lymfodeplečnú chemoterapiu (pre podmienky lymfodeplečnej chemoterapie, pozri časť 4.2).

Tabuľka 3 Štúdia B2202: Východiskové informácie o populácii zaradených pacientov a pacientoch, ktorým bola podaná infúzia

	Zaradení pacienti N=97 n (%)	Pacienti, ktorí dostali infúziu N=79 n (%)
Vek (roky)		
Priemerný (štandardná odchýlka)	12 (5,48)	12 (5,38)
Medián (minimum – maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Veková kategória (roky) - n (%)		
<10 rokov	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 rokov a <18 rokov	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 rokov	17 (17,5)	14 (17,7)
Pohlavie - n (%)		
Mužské	54 (55,7)	45 (57,0)
Ženské	43 (44,3)	34 (43)
Stav ochorenia - n (%)		
Primárna refraktérna choroba ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Relabujúca choroba ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Transplantácia kmeňových buniek - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Primárna refraktérna choroba: Pred zaradením do štúdie nebola nikdy dosiahnutá morfológická kompletná remisia (CR);		
² Relabujúca choroba: Pred zaradením do štúdie sa dosiahol aspoň jeden relaps		

Účinnosť sa preukázala prostredníctvom primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bol celkový podiel remisii (*overall remission rate*, ORR), ktorý zahŕňa najlepšiu celkovú odpoveď ako kompletnú remisiu (*complete remission*, CR) alebo kompletnú remisiu s nekompletným zotavením krvného obrazu (*complete remission with incomplete blood count*, CRi) počas 3 mesiacov po infúzii, stanovený pri hodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC), ako aj sekundárneho cieľového ukazovateľa vrátane trvania remisie (*duration of remission*, DOR) a podielu pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRi s minimálnou zvyškovou chorobou (*minimal residual disease*,

MRD) <0,01 % pri prietokovej cytometrii (MRD-negatívni). Výsledky účinnosti v tejto štúdií, pozri tabuľku 4. ORR bol zhodný vo všetkých podskupinách. Ôsmi pacienti (10,1%), ktorí dosiahli CR/CRi po infúzii Kymriahu, podstúpili v remisii transplantáciu hematopoeických kmeňových buniek, z nich 6 pacientov (7,6%) podstúpilo v remisii transplantáciu počas prvých 6 mesiacov po infúzii. Kymriah sa podal v kvalifikovanom centre liečby Kymriahom hospitalizovaným a ambulantným pacientom.

Tabuľka 4 Štúdia B2202: Výsledky účinnosti u pediatrických a mladých dospelých pacientov s relabujúcou/refraktérnou B bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL)

Primárny cieľový ukazovateľ	Zaradení pacienti N=97	Pacienti, ktorí dostali infúziu N=79
Celkový podiel remisií (ORR)^{1,2}, n (%) 95 % IS	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)
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ	N=97	N=79
CR alebo CRi s negativitou MRD v kostnej dreni ^{5,6} , n (%) 95 % IS	64 (66,0) (55,7; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6; 89,0) p<0,0001
Trvanie remisie (DOR)⁷	N=65	N=65
% pravdepodobnosti bez udalostí do 12 mesiacov	66,3	66,3
% pravdepodobnosti bez udalostí do 18 mesiacov	66,3	66,3
Medián (mesiace) (95 % IS)	Nedosiahnuté (20,0; NE ⁹)	Nedosiahnuté (20,0; NE)
Iný sekundárny cieľový ukazovateľ	N=97	N=79
Celkové prežívanie (OS)⁸		
% pravdepodobnosti prežitia do 12 mesiacov	69,8	76,4
% pravdepodobnosti prežitia do 24 mesiacov	56,9	66,3
Medián (mesiace) (95 % IS)	Nedosiahnuté (19,4; NE)	Nedosiahnuté (28,2; NE)
¹	Vyžaduje sa zachovanie stavu remisie počas najmenej 28 dní bez klinického dôkazu relapsu.	
²	Nominálna jednostranná presná hodnota p založená na H0: ORR ≤20 % oproti Ha: ORR >20 %	
³	CR (kompletná remisia) bola definovaná ako <5 % blastov v kostnej dreni, cirkulujúce blasty v krvi majú byť <1 %, žiadny dôkaz extramedulárneho postihnutia a úplné zotavenie periférneho krvného obrazu (trombocyty >100 000/μl a absolútny počet neutrofilov [ANC] >1 000/μl) bez transfúzie krvi.	
⁴	CRi (kompletná remisia s nekompletným zotavením krvného obrazu) bola definovaná ako <5 % blastov v kostnej dreni, cirkulujúce blasty v krvi majú byť <1 %, žiadny dôkaz extramedulárneho postihnutia a bez úplného zotavenia periférneho krvného obrazu s transfúziou krvi, alebo bez nej.	
⁵	Negativita MRD (minimálnej zvyškovej choroby) bola definovaná ako MRD stanovená prietokovou cytometriou <0,01 %.	
⁶	Nominálna jednostranná presná hodnota p založená na H0: Podiel remisií s negativitou MRD ≤15 % oproti Ha: >15 %.	
⁷	DOR bolo definované ako čas od nástupu CR alebo CRi do relapsu alebo úmrtia následkom základného ochorenia, čokoľvek nastane skôr (N=65).	
⁸	OS bolo definované ako čas od dátumu infúzie Kymriahu do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny u pacientov, ktorí dostali infúziu a od času dátumu zaradenia do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny u zaradených pacientov.	
⁹	Neodhadnutelné	

Kvalita života súvisiaca so zdravím (health related quality of life, HRQoL) sa vyhodnotila použitím dotazníkov PedsQL a EQ-5D, ktoré vyplnili pacienti vo veku 8 rokov a starší (n=61). U pacientov s odpoveďou (n=51) bola priemerná (SD) zmena celkového skóre oproti východiskovej hodnote v

PedsQL 13,1 (13,45) po 3. mesiaci, 15,4 (16,81) po 6. mesiaci a 25,0 (19,09) po 12. mesiaci a priemerná (SD) zmena skóre oproti východiskovej hodnote v EQ 5D VAS bola 16,0 (16,45) po 3. mesiaci, 15,3 (18,33) po 6. mesiaci a 21,7 (17,14) po 12. mesiaci, čo ukazuje celkové klinicky významné zlepšenie HRQoL po infúzii Kymriahu.

Podporná štúdia B2205J (ENSIGN) bola multicentrická štúdia fázy II s jednou skupinou u pediatrických a mladých dospelých pacientov s r/r B-bunkovou ALL. Štúdia mala podobný dizajn a zaradila porovnateľné populácie pacientov ako pivotná štúdia B2202. Hlavným rozdielom medzi týmito dvoma štúdiami bola definícia primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti ORR, ktorá sa zisťovala do 6 mesiacov po infúzii Kymriahu v štúdiu B2205J v porovnaní s 3 mesiacmi v pivotnej štúdii. Zo 75 zaradených pacientov 64 dostalo infúziu Kymriahu; pre 5 pacientov (6,7%) nebolo možné Kymriah vyrobiť a 6 pacienti (8%) v klinickej štúdii zomreli počas čakania na výrobu Kymriahu. Medián trvania následného sledovania v štúdiu, definovaný ako čas od infúzie Kymriahu do dátumu dokončenia alebo prerušenia sledovania pred dátumom ukončenia zhromažďovania údajov do výsledných analýz bol 12,2 mesiacov (rozsah 0,4-49,3). Medián času od infúzie Kymriahu do dátumu ukončenia zhromažďovania údajov bol 31,7 mesiacov (rozsah: 17,6-56,0).

Medián veku pacientov, ktorí dostali infúziu, bol 12,5 roka (rozsah: 3 až 25), 34 (53,1%) bolo žien a 30 (46,9%) bolo mužov, 10,9% malo primárne refraktérne ochorenie, 89,1% malo relabujúce ochorenie a 43,8% pacientov podstúpilo aspoň jednu predchádzajúcu transplantáciu kmeňových buniek. Základné charakteristiky ochorenia boli u zaradených pacientov podobné, pokiaľ ide o vek (medián veku 13,0 rokov, rozsah: 3 až 25), pohlavie (46,7% ženy a 53,3% muži), primárna refraktérnosť (10,7%) a predchádzajúca transplantácia v anamnéze (42,7 %). Väčšina pacientov, ktorí dostali infúziu (57/64, 89,1%) dostala premošujúcu chemoterapiu počas čakania na Kymriah. Celkovo 60 zo 64 pacientov, ktorí dostali infúziu Kymriahu, dostalo po zaradení do štúdie a pred infúziou jedinej dávky Kymriahu aj lymfodeplečnú chemoterapiu.

Účinnosť bola preukázaná dosiahnutím primárneho cieľového ukazovateľa ORR, ktorý zahŕňal najlepšiu celkovú odpoveď ako CR alebo CRi, udržiavanú najmenej 28 dní v priebehu 6 mesiacov po podaní infúzie, čo bolo stanovené hodnotením IRC, ako aj sekundárneho cieľového ukazovateľa vrátane DOR, podielu pacientov ktorí dosiahli CR alebo CRi s negatívnym stavom ochorenia na MRD a OS. Medzi pacientmi, ktorí dostali infúziu, sa ORR preukázala u 45 pacientov (70,3%; 59,4% CR a 10,9% CRi). Podiel CR/CRi s negatívnou MRD v kostnej dreni bol hlásený u 43 pacientov (67,2%). Medián DOR sa nedosiahol a pravdepodobnosť bez výskytu udalostí v 12 mesiacoch bola 70,5%. Pravdepodobnosť prežívania po 24 mesiacoch bola 54,7% a medián OS sa odhadoval na 29,9 mesiacov (95% IS: 15,1; 42,4). Výsledky OS sa potvrdili v aktualizovaných analýzach OS (t.j. medián OS 29,9 mesiacov [95% IS: 15,2, NE] s pravdepodobnosťou prežitia po 24 mesiacoch 57,6%; s mediánom následného sledovania OS 25,9 mesiacov), zahŕňajúce pacientov, ktorí prešli do samostatného dlhodobého následného sledovania v štúdiu. Sedem pacientov (10,9%), ktorí po infúzii Kymriahu dosiahli CR / CRi, podstúpili v remisii počas štúdie transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, zatiaľ čo u 5 z nich (7,8%) došlo k transplantácii počas prvých 6 mesiacov po infúzii. Výsledky účinnosti hlásené u zaradených pacientov (n=75) ukazujú ORR 60,0% (50,7% CR a 9,3% CRi; 57,3% s MRD negatívnou v kostnej dreni). Hlásené celkové prežitie v zaradenej populácii je v súlade s populáciou, ktorá dostala infúziu.

Osobitné populácie

Medzi rôznymi vekovými podskupinami sa nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti.

Pacienti s aktívnou leukémiou CNS

Zo štyroch pacientov s aktívnou leukémiou (t.j. CNS-3) zaradených do štúdie B2101J sa vyskytli tri syndrómy uvoľňovania cytokínov (2. – 4. stupeň) a prechodné neurologické poruchy (1. – 3. stupeň), ktoré ustúpili do 1 – 3 mesiacov po infúzii. Jeden pacient zomrel v dôsledku progresie ochorenia a zvyšní traja pacienti dosiahli CR alebo CRi a po infúzii prežili 1,5 – 2 roky.

Difúzny veľkobunkový lymfóm B buniek (DLBCL)

Bezpečnosť a účinnosť liečby Kymriahom u dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym

(r/r) difúznym, veľkobunkovým lymfómom B buniek (DLBCL), ktorí dostali ≥ 2 línie chemoterapie, vrátane rituximabu a antracyklínu alebo relabujúcich po autológnej transplantácii hematopoeických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) sa vyhodnotili v otvorenej pivotnej štúdií s jednou skupinou. Pacienti s veľkobunkovým lymfómom B buniek bohatým na T bunky/bohatým na histiocyty (*T-cell rich/histiocyte-rich large B-cell lymphoma*, THRBCL), primárnym kožným veľkobunkovým lymfómom B buniek, primárnym lymfómom B-buniek mediastína (*primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL), EBV-pozitívnym DLBCL u starších, Richterovou transformáciou a Burkittovým lymfómom neboli zaradení do štúdie C2201.

Pivotná štúdia C2201 (JULIET) je multicentrická štúdia fázy II s jednou skupinou u dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL. Zo 167 zaradených pacientov dostalo infúziu Kymriahu 115 pacientov. Približne 31% pacientov ukončilo štúdiu pred podaním Kymriahu. Pre 13 pacientov (8%) nebolo možné Kymriah vyrobiť. Iné dôvody pre skončenie účasti v štúdií pred podaním infúzie Kymriahu zahŕňali úmrtie (n = 16; 10%), rozhodnutie lekára/progresia primárnej choroby (n = 16; 10%), rozhodnutie pacienta (n = 2; 1%), odchýlka protokolu (n=1; 1%) alebo nežiaduce udalosti (n = 4; 2%) počas čakania na výrobu Kymriahu v klinickej štúdií. Medián trvania následného sledovania v štúdií, definovaný ako čas od infúzie Kymriahu do dátumu dokončenia alebo prerušenia sledovania pred dátumom ukončenia zhromažďovania údajov, bol 7,7 mesiacov (rozsah: 0,4-50,0). Medián času od infúzie Kymriahu do dátumu ukončenia zhromažďovania údajov bol 40,3 mesiacov (rozsah: 24,0-52,6). Štúdia stále pokračuje.

Kľúčové informácie o východiskových hodnotách pacientov ktorí boli zaradení a pacientov ktorým bola podaná infúzia sú uvedené v tabuľke 5. Od všetkých pacientov sa začiatočný materiál leukaferézy získal a kryokonzervoval pred alebo v čase vstupu do štúdie. Väčšina pacientov (103/115, 90 %) dostala premost'ovacu liečbu na stabilizovanie choroby. O type a trvaní premost'ovacej liečby rozhodol lekár. Lymfodeplečnú chemoterapiu dostalo pred infúziou Kymriahu 107/115 pacientov (93%). Kymriah sa podal ako jednorazová intravenózna infúzia ($0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek) v kvalifikovanom centre liečby Kymriahom hospitalizovaným a ambulantným pacientom.

Tabuľka 5 Štúdia C2201 Východiskové informácie o populácií zaradených pacientov a pacientoch ktorým bola podaná infúzia

	Zaradení pacienti N=167 n (%)	Pacienti, ktorí dostali infúziu N=115 n (%)
Vek (roky)		
Priemerný (štandardná odchýlka)	56 (12,9)	54 (13,1)
Medián (minimum – maximum)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Veková kategória (roky) - n (%)		
<65 rokov	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 rokov	47 (28,1)	26 (22,6)
Pohlavie - n (%)		
Mužské	105 (62,9)	71 (61,7)
Ženské	62 (37,1)	44 (38,3)
Transplantácia hematopoieických kmeňových buniek (HSCT) - n (%)		
Nie	93 (55,7)	59 (51,3)
Áno	74 (44,3)	56 (48,7)
Štádium III/IV ochorenia pri vstupe do štúdie - n (%)		
Nie	36 (21,6)	27 (23,5)
Áno	131 (78,4)	88 (76,5)
Počet predchádzajúcich línií antineoplastickej liečby – 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)
Stav ochorenia - n (%)		
Refraktérny na poslednú líniu liečby	98 (58,7)	63 (54,8)
Relabujúci po poslednej línii liečby	69 (41,3)	52 (45,2)

Účinnosť Kymriahu sa vyhodnotila prostredníctvom primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bol podiel najlepších celkových odpovedí (*best overall response rate*, ORR) a ktorý zahŕňa kompletnú odpoveď (*complete response*, CR) a čiastočnú odpoveď (*partial response*, PR), ako boli stanovené pri hodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC), ako aj sekundárnych cieľových ukazovateľov, vrátane trvania odpovede (tabuľka 6).

Tabuľka 6 Štúdia C2201: Výsledky účinnosti u dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniah systémovej liečby

	Zaradení pacienti N=167	Pacienti, ktorí dostali infúziu N=115
Primárny cieľový ukazovateľ¹	N = 147	N=99
Podiel celkových odpovedí (ORR) (CR+PR)², n (%), 95 % IS	54 (36,7) (28,9; 45,1)	54 (54,5) (44,2; 64,6)
CR, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
PR, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Odpoveď do 3 mesiacov	N=147	N=99
ORR (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
CR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Odpoveď do 6 mesiacov	N=147	N=99
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Trvanie odpovede (DOR)³	N=54	N=54
Medián (mesiace) (95 % IS)	Nedosiahnuté (10,0; NE ⁵)	Nedosiahnuté (10,0; NE ⁵)
% pravdepodobnosti bez relapsu do 12 mesiacov	63,4	63,4
% pravdepodobnosti bez relapsu do 18 mesiacov	63,4	63,4
% pravdepodobnosti bez relapsu do 24 mesiacov	60,8	60,8
% pravdepodobnosti bez relapsu do 30 mesiacov	60,8	60,8
Iné sekundárne cieľové ukazovatele	N=167	N=115
Celkové prežívanie (OS) ⁴		
% pravdepodobnosti prežívania do 12 mesiacov	41,0	48,2
% pravdepodobnosti prežívania do 24 mesiacov	33,3	40,4
% pravdepodobnosti prežívania do 36 mesiacov	29,0	36,2
Medián (mesiace) (95 % IS)	8,2 (5,8; 11,7)	11,1 (6,6; 23,9)
¹ Primárny cieľový ukazovateľ bol analyzovaný u všetkých pacientov, pre ktorých bol Kymriah vyrobený v laboratóriu (zariadení) Novartis US.		
² ORR je podiel pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou (BOR) z kompletnej odpovede (CR) alebo čiastočnej odpovede (PR) podľa kritérií odpovede z Lugana (Cheson 2014); pacientom, ktorí nedostali infúziu bol pridelený BOR = Neznámy (t.j. bez odpovede)		
³ DOR bolo definované ako čas od dosiahnutia CR alebo PR do relapsu alebo úmrtia následkom DLBCL, čokoľvek nastane skôr		
⁴ OS bolo definované ako čas od dátumu infúzie Kymriahu do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny (N=115) a od dátumu zaradenia do dňa úmrtia z akejkoľvek príčiny u zaradených pacientov (N = 167).		
⁵ Neodhadnuteľné.		

Spomedzi 41 pacientov, ktorí dosiahli CR, malo pôvodne 16 pacientov celkovú odpoveď na ochorenie PR, ktorá sa časom zlepšila na CR; väčšina pacientov (13/16) dosiahla zmenu PR na CR do 6 mesiacov po infúzii tisagenlecleucelu. ORR bol konzistentný v rámci podskupín.

Folikulárny lymfóm (FL)

Bezpečnosť a účinnosť liečby Kymriahom u dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym (r/r) folikulárnym lymfómom (FL) sa hodnotila v otvorenej, multicentrickej, jednoramennej štúdií fázy II (E2202, N = 97).

Pivotalná štúdia E2202 (ELARA) zahŕňala pacientov, ktorí nereagovali na liečbu alebo mali recidívu do 6 mesiacov po ukončení druhej alebo neskoršej línie systémovej liečby (vrátane anti-CD20 protilátkami a alkylačnými látkami), mali recidívu počas 6 mesiacov alebo do 6 mesiacov po ukončení udržiavacej liečby anti-CD20 protilátkami po aspoň dvoch líniah liečby alebo relapsu po autológnej

transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT). Štúdia vylúčila pacientov s aktívnymi alebo závažnými infekciami, transformovaným lymfómom alebo inými agresívnymi lymfómami, vrátane pacientov s FL stupňa 3b, tých, ktorí predtým dostali alogénnu HSCT alebo ktorí mali ochorenie s aktívnym postihnutím CNS.

Z 98 pacientov, ktorí boli zaradení do leukaferézy a podstúpili ju, dostalo 97 pacientov infúziu Kymriahu. Jeden pacient dosiahol úplnú odpoveď pred infúziou, čo sa prisudzovalo predchádzajúcej poslednej línii liečby a následne na základe rozhodnutia lekára, bol pred infúziou vylúčený zo štúdie. Všetci pacienti mali pred vstupom do štúdie alebo počas nej odobraté a kryokonzervované produkty leukaferézy. Kymriah bol podaný všetkým zaradeným pacientom. Medián trvania následného sledovania v štúdiu, definovaný ako čas od infúzie Kymriahu do dátumu dokončenia alebo prerušenia sledovania pred dátumom ukončenia zhromažďovania údajov do výsledných analýz bol 18,6 mesiacov (rozsah 1,8-29,9). Medián času od infúzie Kymriahu do dátumu ukončenia zhromažďovania údajov bol 20,8 mesiacov (rozsah: 14,4-29,9). Štúdia stále prebieha.

Z 97 pacientov, ktorí dostali infúziu Kymriahu, malo 94 pacientov merateľné ochorenie na začiatku podľa nezávislej revíznjej komisie (Independent Review Committee (IRC)) a sú zahrnutí do skupiny na analýzu účinnosti (efficacy analysis set, EAS).

Kľúčové informácie o východiskových hodnotách u zaradenej skupiny a EAS sú uvedené v tabuľke 7. Približne polovica pacientov (44/94; 47 %) dostávala premost'ovacu liečbu na stabilizovanie choroby medzi leukaferézou a podaním Kymriahu a všetci pacienti dostávali lymfodeplečnú chemoterapiu. Všetkým pacientom, ktorí dostali infúziu, sa Kymriah podával ako jednorazová intravenózna infúzia v špecializovanom zdravotnom stredisku, hospitalizovaným alebo ambulantne (18 %).

Tabuľka 7 Štúdia E2202: Východiskové informácie o populácii zaradených pacientov a populácii EAS pacientov

	Zaradení pacienti N=98 n (%)	EAS pacienti* N=94 n (%)
Vek (roky)		
Priemerný (štandardná odchýlka)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Medián (minimum – maximum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Veková kategória (roky) - n (%)		
<65 rokov	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 rokov	24 (24,5)	24 (25,5)
Pohlavie - n (%)		
Mužské	65 (66,3)	64 (68,1)
Ženské	33 (33,7)	30 (31,9)
Štádium III/IV ochorenia pri vstupe do štúdie - n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Vysoké skóre¹ FLIPI – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Pacienti s rozsiahlym ochorením na začiatku² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Počet predchádzajúcich línií antineoplastickej liečby – 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)
Medián (minimum – maximum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Stav ochorenia n (%)		
Refraktérny na poslednú líniu liečby	76 (77,6)	74 (78,7)
Relabujúci po poslednej línii liečby	17 (17,3)	17 (18,1)
Dvojitá refraktérnosť³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progresia ochorenia do 24 mesiacov (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Predchádzajúca transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Predchádzajúci PI3K inhibítor – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
* Pacienti s infúziou, ktorí mali merateľné ochorenie na začiatku podľa Independent Review Committee (IRC) a sú zahrnutí do skupiny na analýzu účinnosti.		
¹ FLIPI zahŕňa 5 označených prognostických faktorov; FLIPI = súčet (kde je prognostický faktor = „Áno“); Nízky: splnené kritériá 0-1; stredný: splnené 2 kritériá; vysoký: 3 alebo viac splnených.		
² Rozsiahle ochorenie definované podľa IRC ako zobrazenie dokazujúce akúkoľvek masu nádoru uzliny alebo extra nodálnu nádorovú masu s priemerom > 7 cm alebo postihnutie najmenej 3 uzlín, každé s priemerom > 3 cm.		
³ Dvojitá refraktérnosť sú definovaní ako pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu alebo došlo k relapsu do 6 mesiacov po liečbe anti-CD20 a alkylačnými látkami pri akomkoľvek režime.		
⁴ POD24: osoby primárne refraktérne alebo s progresiou ochorenia do 24 mesiacov od začatia liečby prvej línie anti-CD20 mAb.		

Účinnosť sa hodnotila prostredníctvom primárneho koncového ukazovateľa, ktorým bola miera kompletnej odpovede (*best complete response rate, CRR*), zaznamenaná od infúzie až po progresívne ochorenie alebo začiatok novej liečby. CRR bola stanovená IRC podľa kritérií odpovede z Lugana (Cheson 2014). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkovú mieru odpovede (ORR), trvanie odpovede (*duration of response, DOR*), prežívanie bez progresie (*progression-free survival, PFS*), celkové prežívanie (*overall survival, OS*). Medián času od zaradenia do štúdie po infúziu bol 46 dní

(rozsah: 23 až 127). Prvé hodnotenie ochorenia bolo naplánované tak, aby sa vykonalo v 3. mesiaci po infúzii.

Tabuľka 8 Štúdia E2202: Výsledky účinnosti u dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách liečby

	Zaradení pacienti N=98	EAS pacienti* N=94
Miera kompletnej odpovede (CRR)¹, podľa IRC n(%) 95 % IS	67 (68,4) (58,2; 77,4)	65 (69,1) (58,8; 78,3)
Celková miera odpovede (ORR)², podľa IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Trvanie odpovede (DOR)³, podľa IRC	N=84	N=81
Medián (mesiace) (95 % IS)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% pravdepodobnosť bez udalosti po 9 mesiacoch (95 % IS)	75,9 (64,8; 83,9)	76,2 (64,9; 84,3)
IS=Interval spoľahlivosti, NE= Neodhadnuteľné		
* Pacienti s infúziou, ktorí mali merateľné ochorenie na začiatku podľa Independent Review Committee (IRC) a sú zahrnutí do skupiny na analýzu účinnosti.		
¹ Primárny cieľový ukazovateľ bol CRR podľa IRC, vychádzajúci z kritérií odpovede z Lugana (Cheson 2014) a definovaný ako podiel pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou (BOR) alebo úplnou odpoveďou (CR). Pacient bez infúzie bol liečený ako nereagujúci.		
² ORR bol definovaný ako podiel pacientov s BOR z CR alebo čiastočnou odpoveďou (PR). Pacient bez infúzie bol liečený ako nereagujúci.		
³ DOR bol definovaný ako čas od dosiahnutia CR alebo PR po relaps alebo smrť v dôsledku FL, podľa toho, čo nastane skôr.		

Všetci respondenti dosiahli prvú odpoveď (CR alebo PR) pri prvom hodnotení ochorenia vykonanom po infúzii, po 3 mesiacoch. Zo 65 pacientov, ktorí napokon dosiahli CR, malo 15 pacientov (16 %) spočiatku PR. U väčšiny pacientov došlo ku zmene z PR na CR do 6 mesiacov po infúzii. Žiadny pacient, ktorý dostal infúziu Kymriah, v čase odpovede (CR alebo PR) nepodstúpil transplantáciu.

Pravdepodobnosť, že pacient zotrvá v odpovedi (DOR) \geq 9 mesiacov bola 76 % (95 % IS: 64,9; 84,3), zatiaľ čo pravdepodobnosť, že pacient, ktorý dosiahol CR, zotrvá v odpovedi \geq 9 mesiacov, bola 87 % (95 % IS: 75,6; 93,3).

Analýzy podskupín preukázali všeobecne konzistentnú CRR vo všetkých podskupinách vrátane nasledujúcich vysoko rizikových prognostických podskupín: vysoké skóre FLIPI (CRR 63 %), predchádzajúca HSCT (CRR 66 %), POD24 (CRR 59 %) a dvojitá refraktémosť (CRR 66 %).

Osobitné populácie

K dispozícii nie sú dostatočné údaje na zistenie, či existujú rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti medzi rôznymi vekovými podskupinami, hoci klinický prínos a bezpečnosť u starších pacientov s DLBCL a FL vo veku nad 65 rokov (23 % a 24,7 % skúmanej populácie s DLBCL a FL v uvedenom poradí) boli porovnateľné s celkovou populáciou.

Pediatrická populácia

Štúdia B2401

Observačná štúdia (B2401) sa uskutočnila za účelom zberu dlhodobých údajov o bezpečnosti a účinnosti u pacientov, ktorým bola podaná infúzia tisagenlecleucelu z registrov Centra pre medzinárodný výskum transplantácie krvi a kostnej drene (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) a Európskej spoločnosti pre transplantáciu krvi a kostnej drene (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). V štúdiu bolo v čase ukončenia

zberu údajov zahrnutých 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pediatrických a mladých dospelých pacientov s r/r B-bunkovou ALL. Výroba Kymriahu bola pre pacientov mladších ako 3 roky s nízkou hmotnosťou uskutočniteľná; 43 pacientov (CIBMTR: 40, EBMT: 3) bolo mladších ako 3 roky v čase podania infúzie. Medián času od infúzie Kymriahu do dátumu ukončenia zberu údajov pediatrických a mladých dospelých pacientov s r/r B-bunkovou ALL bol 11,8 mesiacov pre CIBMTR a 9,0 mesiacov pre EBMT.

Spomedzi pacientov mladších ako 3 roky zahrnutých do analýzy účinnosti (n=33), bola CR (vrátane CRi) s BOR hlásená u 26 pacientov (78,8%) (95% IS: 61,1; 91,0) a všetkých 15 pacientov v CR (vrátane CRi) a s hlásenými MRD údajmi boli počas sledovania MRD-negatívni. Odhadované DOR v 12. mesiaci bolo 62,7% (95% IS: 35,0; 81,3).

Celková skúsenosť s bezpečnosťou u pediatrických pacientov s r/r B-bunkovou ALL vo veku menej ako 3 roky bola vo všeobecnosti konzistentná so známym bezpečnostným profilom tisagenlecleucelu.

Štúdia C2202

II fáza štúdie s tisagenlecleucelom (C2202, BIANCA) sa vykonala u 33 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym non-Hodgkinovým lymfómom zreých B buniek (NHL) ktorým bola podaná infúzia, a to u detí a mladých dospelých. Z 33 pacientov, ktorým bola podaná infúzia tisagenlecleucelu, malo 28 pacientov (24 pacientov vo veku 3-17 rokov a 4 pacienti vo veku 20-22 rokov) merateľné ochorenie pred infúziou a sú zahrnutí do skupiny na analýzu účinnosti (EAS-efficacy analysis set).

V EAS sú zahrnutí pacienti s Burkittovým lymfómom, (n=15), difúznym veľkobunkovým lymfómom z B buniek (n=8), primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom z B buniek, (n=3), lymfómom sivej zóny (n=1) a high-grade lymfóm s prestavbami MYC a BCL2 (n=1). Priemerný vek bol 14,0 rokov (rozsah: od 3 do 22), 9 (32,1 %) bolo ženského a 19 (67,9 %) bolo mužského pohlavia. Priemerný počet predchádzajúcich línií liečby bol 1 (rozsah:1-3), 17,9 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek. Všetci pacienti okrem jedného (96,4 %) dostávali premost'ováciu chemoterapiu počas čakania na tisagenlecleucel. Pacienti dostávali schválenú dávku tisagenlecleucelu pre pediatrickú indikáciu ALL.

Výsledky EAS ukázali ORR u 32,1 % (95 % IS: 15,9, 52,4), s CR u 7,1 %. Analýza podskupín ukázala nižšiu ORR u pacientov s Burkittovým lymfómom (20 %, 95 % IS 4,3, 48,1) v porovnaní s pacientami s difúznym veľkobunkovým lymfómom B buniek (37,5 %, 95 % IS: 8,5, 75,5) alebo s inými diagnózami začlenenými do štúdie (60,0 %, 95 % IS: 14,7, 94,7).

Celkové skúsenosti s bezpečnosťou u pediatrických a mladých dospelých pacientov s CD19+ r/r NHL zreých B buniek, ktorým bola podaná infúzia s tisagenlecleucelom v štúdiu C2202, boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom tisagenlecleucelu. Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdiu s Kymriahom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe B bunkového lymfoblastového lymfómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po infúzii Kymriahu pediatrickým a mladým dospelým pacientom s r/r B bunkovou ALL, pacientom s r/r DLBCL a r/r FL tisagenlecleucel vykazoval charakteristické počiatkové rýchle rozšírenie, po ktorom nasledoval pomalší biexponenciálny pokles. Vysoká variabilita medzi osobami súvisela s metrikami expozície *in vivo* (AUC_{0-28d} a C_{max}) vo všetkých indikáciách.

Bunková kinetika u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL

Zhrnutie parametrov bunkovej kinetiky tisagenlecleucelu u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL je uvedené nižšie v tabuľke 9. Maximálne rozšírenie (C_{max}) bolo približne 1,6 násobne väčšie u pacientov s CR/CRi (n=103) v porovnaní s pacientmi bez odpovede

na liečbu (NR) (n=10) pri stanovení prostredníctvom qPCR. U NR pacientov sa pozorovala oneskorená a nižšia expanzia v porovnaní s pacientmi s CR/CRi.

Tabuľka 9 Parametre bunkovej kinetiky tisagenlekleucelu u pediatrických a mladých dospelých pacientov s r/r B bunkovou ALL (štúdie B2202 a B2205J)

Parameter	Štatistické zhrnutie	Pacienti s odpoveďou na liečbu (CR/CRi) N=105	Pacienti bez odpovede na liečbu (NR) N=12
C _{max} (kópie/μg)	Geometrický priemer (CV %), n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
T _{max} [‡] (deň)	Medián [min; max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
AUC _{0-28d} (kópie/μg.deň)	Geometrický priemer (CV %), n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
t _{1/2} (deň)	Geometrický priemer (CV %), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
t _{last}	Medián [min; max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

Bunková kinetika u dospelých pacientov s DLBCL

Zhrnutie parametrov bunkovej kinetiky tisagenlekleucelu u pacientov s DLBCL je uvedené nižšie v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Parametre bunkovej kinetiky tisagenlekleucelu u pacientov s r/r DLBCL

Parameter	Štatistické zhrnutie	Pacienti s odpoveďou na liečbu (CR a PR) N=43	Pacienti bez odpovede na liečbu (SD/PD/neznáma) N=72
C _{max} (kópie/μg)	Geometrický priemer (CV %), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
t _{max} (deň)	Medián [min; max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
AUC _{0-28d} (kópie/μg.deň)	Geometrický priemer (CV %), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
t _{1/2} (deň)	Geometrický priemer (CV %), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
t _{last}	Medián [min; max], n	551 [17,1; 1 030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

Bunková kinetika u pacientov s FL

Súhrn bunkových kinetických parametrov tisagenlekleucelu u pacientov s FL pomocou BOR je uvedený v tabuľke 11 nižšie.

Geometrický priemer AUC_{0-28d} u respondentov bol 2,9-krát vyšší v porovnaní s pacientmi, ktorí neodpovedali na liečbu, zatiaľ čo geometrický priemer hodnoty C_{max} bol 2,1-krát vyšší u respondentov v porovnaní s pacientmi, ktorí neodpovedali na liečbu.

Tabuľka 11 Bunkové kinetické parametre tisagenlekleucelu u r/r pacientov s FL

Parameter	Súhrmné štatistické údaje	Pacienti s odpoveďou na liečbu (CR a PR) N=81	Pacienti bez odpovede na liečbu (SD/PD) N=12
C _{max} (kópie/μg)	Geometrický priemer (CV %), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
t _{max} (deň)	Medián [min; max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
AUC _{0-28d} (kópie/μg*deň)	Geometrický priemer (CV %), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
t _{1/2} (deň)	Geometrický priemer (CV %), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
t _{last} (deň)	Medián [min; max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

Biodistribúcia

U pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL sa preukázala prítomnosť tisagenlekleucelu v krvi a kostnej dreni po viac ako 2 rokoch. Pomer rozdelenia tisagenlekleucelu medzi krv a kostnú dreň predstavoval na 28. deň v kostnej dreni 47,2 % hodnoty v krvi, zatiaľ čo táto distribúcia po 3 mesiacoch bola 68,3 % a po 6 mesiacoch 69 % (štúdie B2202 a B2205J). Tisagenlekleucel prestupuje a až do 1 roka pretrváva aj v cerebrospinálnej tekutine pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL (štúdia B2101J).

U dospelých pacientov s DLBCL (štúdia C2201) sa tisagenlekleucel zistil až do 3 rokov v periférnej krvi a až do 9 mesiacov v kostnej dreni pacientov s kompletnou odpoveďou. Pomer rozdelenia medzi krv a kostnú dreň predstavoval na 28. deň v kostnej dreni takmer 70 % hodnoty v krvi a po 3 mesiacoch 50 % u pacientov s odpoveďou aj bez odpovede na liečbu.

U dospelých pacientov s FL (štúdia E2202) sa tisagenlekleucel zistil až do 18 mesiacov v periférnej krvi a až do 3 mesiacov v kostnej dreni pacientov s kompletnou odpoveďou. Pomer rozdelenia medzi krv a kostnú dreň predstavoval v 3. mesiaci v kostnej dreni takmer 54 % hodnoty v krvi u pacientov s odpoveďou aj bez odpovede na liečbu.

Eliminácia

Profil eliminácie Kymriahu zahŕňa biexponenciálny pokles v periférnej krvi a kostnej dreni.

Linearita/nelinearita

Medzi dávkou a AUC_{0-28d} alebo C_{max} nie je jasný vzťah.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Diagram rozptylu parametrov bunkovej kinetiky v závislosti od veku (22 až 76 rokov u pacientov s DLBCL a 29 až 73 rokov u pacientov s FL) neukázal významný vzťah medzi parametrami bunkovej kinetiky (AUC_{0-28d} a C_{max}) a vekom.

Pohlavie

Pohlavie nie je určené ako významný ukazovateľ ovplyvňujúci rozšírenie tisagenlekleucelu u pacientov s B bunkovou ALL, DLBCL a FL. Kymriah dostalo 43 % pacientok a 57 % pacientov v štúdiu B2202 a 38 % pacientok a 62 % pacientov v štúdiu C2201 a v štúdiu E2202 dostávalo Kymriah 34 % žien a 66 % mužov. Ďalej sa v štúdiu E2202 ukázalo, že geometrické priemery parametrov expozície (C_{max} a AUC_{0-28d}) sú o 111 % a 106 % vyššie u pacientok v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia. Z dôvodu prekrývajúcich sa rozsahov a vysokej variability medzi osobami je interpretácia

expanzie vo vzťahu k pohlaviu zložitá.

Rasa/etnická príslušnosť

Dôkazy o vplyve rasy/etnickej príslušnosti na rozšírenie Kymriahu u pediatrických a mladých dospelých pacientov s ALL, DLBCL a FL sú obmedzené. V štúdií B2202 bolo 73,4 % pacientov bielej rasy, 12,7 % žltej rasy a 13,9 % pacientov inej etnickej príslušnosti. V štúdií C2201 bolo 85 % pacientov bielej rasy, 9 % pacientov žltej rasy, 4 % čiernej rasy alebo afroameričanov a 3 pacienti (3 %) neznámej rasy. V štúdií E2202 bolo 75 % pacientov bielej rasy, 13 % pacientov žltej rasy, 1 % čiernej rasy alebo afroameričanov a 10 % neznámej rasy.

Telesná hmotnosť

U pacientov s ALL, DLBCL a FL, naprieč rozmedziami telesnej hmotnosti (ALL; 14,4 až 137 kg; DLBCL: 38,4 až 186,7 kg; FL: 44,3 až 127,7 kg), diagramy rozptylu parametrov bunkovej kinetiky qPCR v závislosti od telesnej hmotnosti neukázali jasný vzťah medzi parametrami bunkovej kinetiky a telesnou hmotnosťou.

Predchádzajúca transplantácia

Predchádzajúca transplantácia nemala vplyv na rozšírenie/pretrvávanie Kymriahu u pediatrických a mladých dospelých pacientov s B bunkovou ALL, dospelých pacientov s DLBCL alebo dospelých pacientov s FL.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Stanovenie predklinickej bezpečnosti Kymriahu sa zameralo na bezpečnostné problémy možného nekontrolovaného bunkového množenia transdukovaných T buniek *in vitro* a *in vivo*, ako aj toxicitu súvisiacu s dávkou, biodistribúciu a pretrvávanie. Na základe týchto štúdií sa nezistili žiadne takéto riziká.

Karcinogenita a mutagenita

Stanovenie genotoxicity a štúdie karcinogenity na hlodavcoch nie sú vhodné na určenie rizika inzerčnej mutagenézy pri geneticky modifikovaných liekoch bunkovej liečby. Nie sú dostupné vhodné alternatívne zvieracie modely.

Štúdie rozšírenia CAR-pozitívnych T buniek (Kymriah) *in vitro* od zdravých darcov a pacientov neukázali žiadne dôkazy transformácie a/alebo imortalizácie T buniek. Štúdie *in vivo* na myšiach s narušenou imunitou neukázali žiadne príznaky abnormálneho množenia buniek alebo príznaky rozšírenia klonových buniek až do 7 mesiacov, čo predstavuje najdlhší významný čas pozorovania u myšich modelov s narušenou imunitou. Analýza miesta inzercie genómu lentivírusového vektora sa vykonala s Kymriahom od 14 individuálnych darcov (12 pacientov a 2 zdravých dobrovoľníkov). Nepreukázala sa preferenčná integrácia problémových blízkyh génov alebo preferenčný rast buniek, v ktorých sa nachádzali problémové integračné miesta.

Reprodukčná toxicita

Nevykonali sa predklinické štúdie reprodukčnej bezpečnosti, pretože nie je dostupný vhodný zvierací model.

Štúdie na mladých zvieratách

Štúdie toxicity u mladých zvierat sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glukóza
chlorid sodný
roztok ľudského albumínu
dextrán 40 na injekciu
dimetylsulfoxid
glukonan sodný
octan sodný
chlorid draselný
chlorid horečnatý
sodná soľ N-acetyltryptofánu
kaprylan sodný
hliník
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

9 mesiacov.

Liek sa má podať bezprostredne po rozmrazení. Po rozmrazení sa liek má uchovávať pri teplote miestnosti (20°C -25°C) a podať infúzne do 30 minút, aby sa udržala maximálna životaschopnosť, vrátane akéhokoľvek prerušenia počas infúzie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Kymriah sa musí uchovávať a transportovať pri $\leq -120^{\circ}\text{C}$, napr. v kontajneri pre kryogénne skladovanie v plynnej fáze tekutého dusíka a musí zostať zmrazený, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby boli na podanie pacientovi k dispozícii životaschopné bunky. Rozmrazený liek sa nesmie znovu zmraziť.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Etylénylacetátové (EVA) infúzne vaky s polyvinylchloridovou (PVC) hadičkou a prepojovacím konektorom s hrotom typu luer uzatvoreným uzáverom luer lock, obsahujúce buď 10–30 ml (50 ml vaky), alebo 30–50 ml (250 ml vaky) bunkovej disperzie.

Každý infúzny vak je umiestnený v ochrannej vrstve.

Jedna dávka na individuálnu liečbu pozostáva z 1 alebo viacerých infúzných vakov.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Kymriah sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných obaloch.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s Kymriahom, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice a ochranné okuliare), aby sa

zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podávaním

Pred podaním sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi na infúzných vakoch Kymriahu a v sprievodnej dokumentácii. Celkový počet infúzných vakov, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v dokumentácii špecifickejšej pre šaržu priloženej k lieku.

Načasovanie rozmrazenia Kymriahu a podania infúzie sa majú skoordinať. Čas začatia infúzie sa má potvrdiť vopred a jej začiatok upraviť podľa rozmrazenia, aby Kymriah bol dostupný na infúziu, keď je prijímateľ pripravený. Keď sa Kymriah rozmrazí a má teplotu miestnosti (20°C – 25°C), má sa infúzia podať do 30 minút, vrátane akéhokoľvek prerušenia počas podania infúzie, aby sa zachovala maximálna životnosť lieku.

Kontrola a rozmrazovanie infúzneho vaku/infúzných vakov

Liek nerozmrazujte, pokiaľ nie je pripravený na použitie.

Infúzny vak sa má počas rozmrazovania vložiť do ďalšieho sterilného vaku na ochranu vstupných otvorov pred kontamináciou a zabránenie vytečenia v nepravdepodobnom prípade netesnosti vaku. Kymriah sa má rozmrazovať pri 37°C buď vo vodnom kúpeli, alebo metódou suchého rozmrazenia, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný ľad. Vak sa má okamžite odstrániť z rozmrazovacieho zariadenia a má sa uchovávať pri teplote miestnosti (20°C -25°C) až do podania infúzie. Ak sa dávka lieku dodala vo viac ako jednom infúznom vaku (počet vakov tvoriacich jednu dávku skontrolujte v certifikáte o uvoľnení šarže), ďalší vak sa má rozmraziť, až keď sa infúziou podá obsah predchádzajúceho vaku.

Kymriah sa nemá upravovať. Kymriah sa napr. nemá premývať (odstrediť a opäť suspendovať v novom médiu) pred podaním infúzie.

Pred rozmrazením sa majú na infúznom vaku/infúzných vakoch skontrolovať prípadné trhliny alebo praskliny. Ak infúzny vak vyzerá poškodený alebo netesný, infúzia sa nemá podať a vak sa má zlikvidovať v súlade s národnými smernicami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

Podávanie

Intravenóznou infúziou Kymriahu má podať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s liečbou pacientov, ktorí sú v stave imunosupresie a pripravený na zvládnutie anafylaxie. V prípade výskytu syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS) zabezpečte dostupnosť najmenej jednej dávky tocilizumabu pre každého pacienta a vybavenia pre núdzové situácie pred podaním infúzie. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu v priebehu 8 hodín. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, uistite sa, že sú pred infúziou dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Totožnosť pacienta sa má zhodovať s identifikačnými údajmi pacienta na infúznom vaku. Kymriah je určený len na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podať iným pacientom.

Kymriah sa má podať ako intravenózna infúzia cez intravenóznou hadičku neobsahujúcu latex a bez filtra na odstránenie leukocytov, samospádom, rýchlosťou približne 10 až 20 ml za minútu. Má sa podať celý obsah infúzneho vaku/infúzných vakov. Na prestrieknutie hadičky pred infúziou a na jej vypláchnutie po infúzii sa má použiť sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Keď sa infúziou podá celý objem Kymriahu, infúzny vak sa má prepláchnuť 10 až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) prostredníctvom spätného naplnenia, aby sa zabezpečilo, že pacientovi sa podá čo možno najviac buniek.

Ak je objem podávaného Kymriahu ≤ 20 ml, rýchla intravenózna infúzia môže byť alternatívnou metódou na podávanie.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Kymriahom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Kymriahom (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1297/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. august 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
Spojené štáty

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Kľúčové prvky

Dostupnosť tocilizumabu a miestnej kvalifikácie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby nemocnice a ich pridružené centrá, ktoré vydávajú KYMRIAHA, boli osobitne kvalifikované v súlade so schváleným programom kontroly distribúcie:

- zabezpečením okamžitého prístupu k tocilizumabu pre každého pacienta na mieste pred podaním infúzie KYMRIAHA. Nemocnice musia mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu do 8 hodín po každej predchádzajúcej dávke. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, zabezpečením, že sú pred infúziou dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- zabezpečením, že zdravotnícki pracovníci (healthcare professionals, HCP), ktorý sa podieľa na liečbe pacienta, absolvoval vzdelávací program.

Vzdelávací program

Pred uvedením KYMRIAHAU na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacích materiálov s príslušným vnútroštátnym orgánom.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov (HCP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte kde sa KYMRIAHA uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať KYMRIAHA, dostali usmernenie na:

- uľahčenie identifikácie CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií
- uľahčenie liečby CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií
- zabezpečenie primeraného sledovania CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií
- uľahčenie poskytovania všetkých relevantných informácií pacientom
- zabezpečenie toho, aby nežiaduce reakcie boli adekvátne a náležite hlásené
- zabezpečenie poskytnutia podrobných pokynov týkajúcich sa postupu rozmrazovania
- na zabezpečenie, že je k dispozícii tocilizumab pre každého pacienta na mieste pred liečbou; vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, na zabezpečenie, že sú pred infúziou dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu

Vzdelávací program pre pacientov

Na informovanie a vysvetlenie pacientom o:

- rizikách CRS a závažných neurologických nežiaducich reakciách súvisiacich s KYMRIAHO
- potrebe okamžitého hlásenia symptómov ich ošetrojúcemu lekárovi
- potrebe zostať v blízkosti miesta, kde dostali KYMRIAHO najmenej 4 týždne po infúzii KYMRIAHO
- tom, že je potrebné po celý čas nosiť informačnú kartičku pacienta

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom ďalej charakterizovať bezpečnosť – vrátane dlhodobej bezpečnosti – Kymriahu musí žiadateľ vykonať a predložiť štúdiu na základe údajov z registra ochorení u pacientov s ALL a DLBCL.	Aktualizácia hlásení: Ročné hlásenia o bezpečnosti a 5-ročné prieběžné hlásenia Záverečná správa o výsledkoch štúdie: December 2038
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú účinnosť a bezpečnosť Kymriahu u relabujúceho/refraktérneho DLBCL, musí žiadateľ predložiť záverečnú správu klinickej štúdie (CSR) zahŕňajúcu 5-ročné sledovanie zo štúdie C2201.	Záverečná CSR: August 2023
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalej posúdiť dlhodobú účinnosť a bezpečnosť Kymriahu u pacientov s relabujúcim/refraktérnym DLBCL musí žiadateľ predložiť záverečné výsledky celkového prežívania štúdie CCTLO19H2301 – otvorenej štúdie, štúdie fázy III Kymriahu voči štandardnej starostlivosti u dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym, agresívnym B Hodgkinovým lymfómom.	Marec 2027

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INFÚZNOM VAKU

1. NÁZOV LIEKU

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ bunková infúzna disperzia
tisagenlecleucel (CAR+ životaschopné T bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T bunky geneticky modifikované *ex vivo* prostredníctvom lentivírusového vektora kódujúceho chimérický receptor antigénu anti-CD19 (CAR).

Obsahuje: $1,2 \times 10^6$ až 6×10^8 CAR+ životaschopných T buniek.

Obsahuje bunky ľudského pôvodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: glukózu, chlorid sodný, roztok ľudského albumínu, dextrans 40 na injekciu, dimetylsulfoxid, glukonán sodný, octán sodný, chlorid draselný, chlorid horečnatý, sodnú soľ N-acetyltryptofánu, kaprylát sodný, hliník, vodu na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia
10 ml - 50 ml/vak.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie
Nepoužite filter na odstránenie leukocytov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIEUchovávajúce a prepravujúce pri teplote $\leq -120^{\circ}\text{C}$; rozmrazte liek až pred použitím.**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Meno:
Dátum narodenia:
Aph ID/DIN:
Č. šarže:
Vak x

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa alebo opatrovateľa

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ bunková infúzna disperzia tisagenlecleucel (CAR+ životaschopné T bunky)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) podajú tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Lekár vám dá pohotovostnú kartu pre pacienta. Kartu si pozorne prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Pohotovostnú kartu pre pacienta vždy ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď ich navštívite, alebo ak pôjdete do nemocnice.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Údaje v tejto písomnej informácii sú určené vám alebo vášmu dieťaťu – ale v písomnej informácii to budete len „vy“.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kymriah a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Kymriah
3. Ako sa Kymriah podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kymriah
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kymriah a na čo sa používa

Čo je Kymriah

Kymriah, známy aj ako tisagenlecleucel, sa vyrába z niektorých vašich vlastných bielych krviniek, ktoré sa nazývajú T bunky. T bunky sú dôležité pre správne fungovanie vášho imunitného systému (obrana tela).

Ako účinkuje Kymriah?

T bunky sú odobrané z vašej krvi a do T buniek sa vkladá nový gén, aby sa potom mohli zamerať na rakovinové bunky vo vašom tele. Keď sa Kymriah dostane do vašej krvi, pozmenené T bunky nájdú a usmrtia rakovinové bunky.

Na čo sa používa Kymriah

Kymriah sa používa na liečbu:

- **B bunkovej akútnej lymfoblastovej leukémie (B bunkovej ALL)** – druh rakoviny, ktorý postihuje niektoré iné typy bielych krviniek. Liek sa môže použiť u detí a mladých dospelých vo veku do 25 rokov vrátane s týmto druhom rakoviny pokiaľ nedosiahli odpoveď na predchádzajúcu liečbu, ochorenie sa im vrátilo dva alebo viac krát alebo sa im vrátilo po transplantácii kmeňových buniek.
- **difúzneho veľkobunkového lymfómu B buniek (DLBCL)** – druh rakoviny, ktorý postihuje niektoré typy bielych krviniek, väčšinou v lymfatických uzlinách. Liek sa môže použiť u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) s týmto druhom rakoviny pokiaľ sa im ochorenie vrátilo alebo nedosiahli odpoveď na dve alebo viac predchádzajúcich liečení.
- **folikulárny lymfóm (FL)** – druh rakoviny, ktorý postihuje niektoré typy bielych krviniek,

nazývané lymfocyty, väčšinou v lymfatických uzlinách. Liek sa môže používať u dospelých (vo veku 18 rokov alebo starších) s týmto typom rakoviny pokiaľ sa im ochorenie vrátilo alebo nedosiahli odpoveď na dve alebo viac predchádzajúcich liečení.

Ak máte akékoľvek otázky o účinkoch Kymriahu alebo dôvodoch, pre ktoré vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Kymriah

Kymriah vám nesmie byť podaný:

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak nemôžete dostať liečbu nazývanú lymfodeplečná chemoterapia, ktorá znižuje počet bielych krviniek v krvi.

Upozornenia a opatrenia

Kymriah sa pripravuje z vašich vlastných bielych krviniek a má sa podať len vám.

Požiadajú vás o zaradenie do registra na najmenej 15 rokov, aby bolo možné lepšie porozumieť dlhodobým účinkom Kymriahu.

Pred podaním Kymriahu povedzte svojmu lekárovi, ak:

- Podstúpili ste transplantáciu kmeňových buniek počas posledných 4 mesiacov. Váš lekár skontroluje, či máte prejavy alebo príznaky reakcie štepu proti hostiteľovi. Stáva sa to, ak transplantované bunky zaútočia na vaše telo, čo vyvolá príznaky ako je vyrážky, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krv v stolici.
- Máte akékoľvek ťažkosti s pľúcami, srdcom alebo tlakom krvi (nízky alebo zvýšený).
- Spozorujete, že sa vám príznaky rakoviny zhoršujú. Ak máte leukémiu, môže to zahŕňať horúčku, pocit slabosti, krvácanie z ďasien, vznik podliatin. Ak máte lymfóm, môže to zahŕňať nevyvetliteľnú horúčku, pocit slabosti, nočné potenie, náhly pokles telesnej hmotnosti.
- Máte infekciu. Infekcia sa bude liečiť pred podaním infúzie Kymriahu.
- Mali ste niekedy žltáčku typu B, žltáčku typu C alebo infekciu vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).
- Ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozrite si nižšie časti „Tehotenstvo a dojčenie“ a „Antikoncepcia u žien a u mužov“).
- Ak ste boli v predchádzajúcich 6 týždňoch zaočkovaný alebo sa plánujete dať zaočkovať počas nasledujúcich mesiacov.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo to s istotou neviete), porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako vám podajú Kymriah.

Testy a vyšetrenia

Pred podaním Kymriahu váš lekár:

- Vyšetří vám pľúca a srdce a odmeria krvný tlak.
- Preverí prejavy infekcie; každá infekcia sa bude liečiť predtým, ako vám podajú Kymriah.
- Overí si, či sa váš lymfóm alebo leukémia nezhoršuje.
- Bude hľadať prejavy reakcie štepu proti hostiteľovi, ktorá sa môže vyskytnúť po transplantácii.
- Zistí, koľko kyseliny močovej máte v krvi a koľko rakovinových buniek v krvi. To ukáže, či je pravdepodobné, že sa u vás vyvinie ochorenie nazvané syndróm z rozpadu nádoru. Môžu vám byť podané lieky, ktoré pomáhajú predchádzať tomuto ochoreniu.
- Vyšetří, či nemáte infekciu žltáčky typu B, žltáčky typu C alebo HIV.

Potom, čo vám bol podaný Kymriah

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak máte čokoľvek z nasledujúceho:

- Horúčku, ktorá môže byť príznakom infekcie. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať krvný obraz, pretože počet krviniek a iných zložiek krvi sa môže znížiť.

- Merajte si teplotu dvakrát denne počas 3-4 týždňov po liečbe Kymriahom. Ak máte vysokú teplotu, okamžite navštívte svojho lekára.
- Nadmernú únavu, slabosť a dýchavičnosť, ktoré môžu byť príznakmi nedostatku červených krviniek.
- Krvácanie alebo ľahko vznikajúce podliatiny, ktoré môžu byť príznakmi nízkych hladín krvných buniek známych ako krvné doštičky.

Môžu byť ovplyvnené výsledky niektorých druhov testov na HIV– opýtajte sa na to svojho lekára.

Váš lekár bude pravidelne robiť odbery na krvný obraz potom, keď dostanete Kymriah, pretože sa u vás môže vyskytnúť pokles počtu krvných buniek a ďalších zložiek krvi.

Nedarujte krv, orgány, tkanivá alebo bunky.

Deti a dospelávajúci

- Skúsenosti s Kymriahom u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky sú obmedzené.
- Kymriah sa neodporúča použiť u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov na liečbu DLBCL. Je to preto, že v tejto vekovej skupine sú obmedzené skúsenosti s liečbou non Hodgkinovho lymfómu.
- Kymriah sa nemá použiť u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov na liečbu FL. Je to preto, že Kymriah sa nesledoval v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Kymriah

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi. Iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, ako Kymriah účinkuje.

Predovšetkým sa vám nesmú podať určité vakcíny (očkovacie látky) nazývané živé vakcíny:

- počas 6 týždňov pred tým, ako dostanete krátky cyklus chemoterapie (nazwanej lymfodeplečná chemoterapia) na prípravu vášho tela na bunky Kymriahu.
- počas liečby Kymriahom.
- po liečbe, keď sa zotavuje imunitný systém.

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak potrebujete akékoľvek očkovanie.

Predtým, ako dostanete Kymriah, informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém, ako sú kortikosteroidy, pretože tieto lieky môžu vzájomne pôsobiť s Kymriahom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek. Účinky Kymriahu u tehotných alebo dojčiacich žien nie sú známe a Kymriah môže poškodiť vaše nenarodené dieťa alebo vášho novorodenca/dojča.

- Ak otehotníte alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná po liečbe Kymriahom, ihneď sa porozprávajte so svojím lekárom.
- Pred začatím liečby dostanete tehotenský test. Kymriah sa má podať len vtedy, ak výsledok testu potvrdí, že nie ste tehotná.

Antikoncepcia u mužov a u žien

Porozprávajte sa o tehotenstve so svojím lekárom, ak ste dostali Kymriah.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia môžu byť po podaní lieku Kymriah zmätení, mať ťažkosti ako zmenu alebo zníženú úroveň vedomia, zmätenosť a záchvaty (kŕče). Preto neved'te vozidlo, neobsluhujte stroje a nezúčastňujte sa na činnostiach, ktoré si vyžadujú vašu pozornosť počas 8 týždňov po podaní infúzie.

Kymriah obsahuje sodík, dimetylsulfoxid (DMSO), dextrán 40 a draslík

Tento liek obsahuje 24,3 mg až 121,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej dávke. To sa rovná 1 až 6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Tento liek obsahuje dextrán 40 a DMSO (látky používané na uchovanie zmrazených buniek), ktoré oba môžu niekedy spôsobiť alergické reakcie. Musíte byť dôkladne sledovaný počas podávania infúzie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

3. Ako sa Kymriah podáva

Kymriah vám vždy podá lekár v kvalifikovanom liečebnom centre.

Odber krvi na výrobu Kymriahu

Kymriah sa vyrába z vašich vlastných bielych krviniek.

- Lekár vám odoberie časť vašej krvi pomocou katétra zavedeného do žily (postup sa nazýva leukaferéza). Časť vašich bielych krviniek sa odoberie z vašej krvi a vašu ostatnú odobranú krv vám podajú naspäť do žily. Môže to trvať 3 až 6 hodín a odber možno bude potrebné zopakovať.
- Vaše biele krvinky sa zmrazia a odošlú na výrobu Kymriahu. Výroba Kymriahu obvykle trvá 3 až 4 týždne, ale tento čas sa môže meniť.
- Kymriah je liečba, ktorá sa vyrába špeciálne pre vás.
- Pred podaním Kymriahu vám lekár možno niekoľko dní bude podávať druh liečby označovanej ako lymfodeplečná chemoterapia, aby sa vaše telo pripravilo na liečbu.

Liečba rakoviny v čase výroby lieku Kymriah

Počas čakania na výrobu Kymriahu sa váš lymfóm alebo leukémia môže zhoršiť a váš lekár sa môže rozhodnúť použiť ďalšiu liečbu (známu ako „premostovacia liečba“), aby sa vaše rakovinové ochorenie stabilizovalo zastavením vývoja nových rakovinových buniek. Táto liečba môže viesť k vedľajším účinkom, ktoré môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Váš lekár vás bude informovať o možných vedľajších účinkoch tejto liečby.

Iné lieky podávané bezprostredne pred liečbou Kymriahom

Je možné, že 30 až 60 minút pred podaním Kymriahu dostanete ďalšie lieky. Pomáha to predchádzať reakciám na infúziu a horúčke. Tieto ďalšie lieky môžu zahŕňať:

- paracetamol
- antihistaminikum ako napríklad difenhydramín.

Ako sa Kymriah podáva

- Lekár skontroluje, či osobné identifikačné údaje pacienta na infúznom vaku Kymriahu zodpovedajú vám.
- Lekár vám podá Kymriah ako infúziu, čo znamená, že ho dostanete hadičkou do žily. Obvykle to trvá menej ako 1 hodinu. Počas infúzie bude váš lekár kontrolovať, či nemáte ťažkosti s dýchaním alebo závraty (možné príznaky alergickej reakcie).
- Kymriah je určený na jednorazovú liečbu.

Po podaní Kymriahu

- Naplánujte si na najmenej 4 týždne po podaní Kymriahu pobyt vo vzdialenosti do 2 hodín cesty od nemocnice, kde ste boli liečení. Váš lekár vám odporučí, aby ste počas najmenej 10 dní denne prišli na kontrolu do nemocnice a zväží či potrebujete zostať v nemocnici ako pacient počas prvých 10 dní po infúzií. Váš lekár si tak môže overiť, či liečba účinkuje a pomôcť vám, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky.

Ak zmeškáte termín u lekára

Zavolajte čo najskôr svojmu lekárovi alebo do zdravotníckeho zariadenia, aby ste si dohodli ďalší

termín.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás po podaní infúzie Kymriahu objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov. Zvyčajne sa vyskytujú počas prvých 8 týždňov po infúzii, ale môžu sa vyvinúť aj neskôr:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí:

- vysoká horúčka a zimnica. Môžu to byť príznaky závažného ochorenia nazvaného syndróm uvoľňovania cytokínov ktorý môže byť život ohrozujúci až smrteľný. Ďalšími príznakmi syndrómu uvoľňovania cytokínov sú ťažkosti s dýchaním, nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, strata chuti do jedenia, únava, bolesť svalov, bolesť kĺbov, opuch, nízky krvný tlak, rýchly tep srdca, bolesť hlavy, zlyhávanie srdca, pľúc a obličiek a poškodenie pečene. Tieto príznaky sa vyskytnú takmer vždy počas prvých 14 dní po infúzii.
- ťažkosti, ako je zmena myslenia alebo znížená úroveň vedomia, strata kontaktu s realitou, zmätenosť, nepokoj, záchvaty, ťažkosti s hovorením a porozumením reči, problémy s chôdzou. Môžu to byť príznaky stavu nazývaného syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS).
- pocit tepla, horúčka, zimnica alebo chvenie, bolesť hrdla alebo vredy v ústach môžu byť prejavmi infekcie. Niektoré infekcie môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí:

- Rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý spôsobuje uvoľnenie ich obsahu do krvného obehu. To môže narušiť činnosť (fungovanie) rôznych orgánov, najmä obličiek, srdca a nervového systému (syndróm z rozpadu nádoru).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť silné alebo závažné, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Bledá koža, slabosť, dýchavičnosť kvôli nízkemu počtu červených krviniek alebo nízkej hladine hemoglobínu
- Nadmerné alebo dlhotrvajúce krvácanie alebo vznik podliatin kvôli nízkemu počtu krvných doštičiek
- Horúčka s nebezpečne nízkym počtom bielych krviniek
- Zvýšené riziko infekcie v dôsledku neobvykle nízkeho počtu bielych krviniek
- Časté a pretrvávajúce infekcie v dôsledku poklesu hladiny protilátok v krvi
- Slabosť, srdcové rytmy mimo normy spôsobené nezvyčajnou nízkou hladinou solí v krvi vrátane fosforu, draslíka
- Vysoké hladiny pečenejých enzýmov alebo kreatinínu v krvi, ktoré ukazujú, že vaša pečeň alebo obličky nefungujú normálne
- Zvýšený krvný tlak
- Dýchavičnosť, namáhavé dýchanie, rýchle dýchanie
- Kašeľ
- Bolesť brucha, zápcha
- Bolesť kostí a chrbta
- Kožné vyrážky
- Opuch členkov, končatín a tváre

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Horúčka, slabosť, zväčšená pečeň, žltá farba pokožky a očí, nízky počet krviniek v dôsledku

silnej imunitnej aktivácie

- Závraty alebo mdloby, pocit tepla, vyrážka, svrbenie, horúčka, dýchavičnosť alebo vracanie, bolesť brucha, hnačka v dôsledku reakcie spojenej s infúziou
- Vyrážka, nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka vrátane krvavej stolice (možné príznaky choroby z reakcie štetu proti hostiteľovi, ktorá nastane, keď transplantované bunky napadnú vaše bunky)
- Bolesť v kĺboch v dôsledku vysokej hladiny kyseliny močovej
- Výsledky krvných testov mimo normy (vysoká hladina: fosforu, draslíka, vápnika a sodíka, d-diméru fibrínu, feritínu v sére, nízka hladina: bielkoviny v krvi nazývanej albumín, sodíka, horčíka)
- Krče, záchvaty
- Svalové krče/krče spôsobené nezvyčajne nízkou hladinou solí v krvi vrátane vápnika
- Samovoľné alebo nekontrolovateľné pohyby
- Samovoľné trasenie tela, ťažkosti s písaním, problémy s verbálnym vyjadrením myšlienok, znížená pozornosť, ospalosť
- Mravčenie alebo znížená citlivosť, ťažkosti s pohybom kvôli poškodeniu nervov
- Zhoršené videnie
- Smäd, nízky výdaj moču, tmavý moč, suchá začervenaná pokožka, podráždenosť (možné príznaky vysokej hladiny cukru v krvi)
- Pokles váhy
- Bolesť nervového pôvodu
- Úzkosť, podráždenosť
- Závažný stav zmätenosti
- Problémy so spánkom
- Dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním pri ľahnutí, opuch chodidiel alebo nôh (možné príznaky zlyhávania srdca), rýchly alebo nepravidelný tep srdca, zastavenie činnosti srdca
- Opuch a bolesť spôsobené krvnými zrazeninami
- Opuch spôsobený presakovaním tekutín z krvných ciev do okolitého tkaniva
- Nadúvanie a pocit nepohodlia (distenzia brucha), v dôsledku hromadenia tekutiny v bruchu
- Suchosť v ústach, bolestivé miesta v ústach, krvácanie v ústach
- Žltá pokožka a oči v dôsledku abnormálne vysokých hladín bilirubínu v krvi
- Svrbenie
- Nadmerné potenie, nočné potenie
- Ochorenie podobné chrípke
- Zlyhanie viacerých orgánov
- Tekutina v pľúcach
- Upchatý nos
- Porucha zrážanlivosti krvi (koagulopatia, zvýšená hodnota INR (international normalised ratio, medzinárodný normalizovaný pomer), predĺžený protrombínový čas, znížený fibrinogén v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Abnormálne výsledky krvných testov (vysoká hladina horčíka)
- Slabosť alebo ochrnutie končatín alebo tváre, ťažkosti pri hovorení (možné príznaky mozgovej príhody v dôsledku zníženého prísunu krvi)
- Teplá alebo rýchlo sčervenejúca pokožka
- Kašeľ, ktorý produkuje hlien alebo niekedy krv, horúčka, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním
- Problémy s ovládaním pohybu

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Ťažkosti s dýchaním alebo závraty (možné príznaky alergickej reakcie)
- Slabosť alebo necitlivosť v rukách alebo nohách, zhoršenie alebo strata zraku, fixné predstavy a iracionálne názory odlišné od ostatných, bolesť hlavy, zhoršená pamäť alebo myslenie, nezvyčajné správanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kymriah

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov.

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku infúzneho vaku po EXP.

Uchovávajúte a prepravujúte pri teplote $\leq -120^{\circ}\text{C}$. Liek nerozmrazujte, pokiaľ nie je pripravený na použitie.

Nepoužívajte tento liek, ak je infúzny vak poškodený alebo netesný.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kymriah obsahuje

- Liečivo je tisagenlecleucel. Každý infúzny vak Kymriahu obsahuje tisagenlecleucel, bunkovú disperziu autológnych T buniek, geneticky modifikovaných tak, aby exprimovali chimérický receptor antigénu anti-CD19, v koncentrácii závislej od šarže (CAR- pozitívnych životaschopných T buniek). 1 alebo viac vakov obsahujú celkovo $1,2 \times 10^6$ až 6×10^8 CAR+ životaschopných T buniek
- Ďalšími zložkami sú glukóza, chlorid sodný, roztok ľudského albumínu, dextrans 40 na injekciu, dimetylsulfoxid, glukonán sodný, octan sodný, chlorid draselný, chlorid horečnatý, sodná soľ N-acetyltryptofánu, kaprylan sodný, hliník a voda na injekcie. Pozri časť 2, „Kymriah obsahuje sodík, dimetylsulfoxid (DMSO), dextrans 40 a draslík“.

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Ako vyzerá Kymriah a obsah balenia

Kymriah je bunková infúzna disperzia. Dodáva sa ako infúzny vak obsahujúci zakalenú až číru, bezfarebnú až svetložltú disperziu buniek. Každý vak obsahuje 10 ml až 50 ml disperzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA "Novartis Baltics" Lietuvos filialas
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Kymriah sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných obaloch.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s Kymriahom, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podávaním

Pred podaním sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi na infúzných vakoch Kymriahu a v sprievodnej dokumentácii. Celkový počet infúzných vakov, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v dokumentácii špecifickej pre šaržu priloženej k lieku.

Načasovanie rozmrazenia Kymriahu a podania infúzie sa majú skoordinať. Čas začatia infúzie sa má potvrdiť vopred a jej začiatok upraviť podľa rozmrazenia, aby Kymriah bol dostupný na infúziu, keď je prijímateľ pripravený. Keď sa Kymriah rozmrazí a má teplotu miestnosti (20°C – 25°C), má sa infúzia podať do 30 minút, vrátane akéhokoľvek prerušenia počas podania infúzie, aby sa zachovala maximálna životnosť lieku.

Kontrola a rozmrazovanie infúzneho vaku/infúzných vakov

Liek nerozmrazujte, pokiaľ nie je pripravený na použitie.

Infúzny vak sa má počas rozmrazovania vložiť do ďalšieho sterilného vaku na ochranu vstupných otvorov pred kontamináciou a zabránenie vytečenia v nepravdepodobnom prípade netesnosti vaku. Kymriah sa má rozmrazovať pri 37°C buď vo vodnom kúpeli alebo metódou suchého rozmrazenia, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný ľad. Vak sa má okamžite odstrániť z rozmrazovacieho zariadenia a má sa uchovávať pri teplote miestnosti (20°C-25°C) až do podania infúzie. Ak sa dávka lieku dodala vo viac ako jednom infúznom vaku (počet vakov tvoriacich jednu dávku skontrolujte v certifikáte o uvoľnení šarže), ďalší vak sa má rozmraziť, až keď sa podá obsah predchádzajúceho vaku.

Kymriah sa nemá upravovať. Kymriah sa napr. nemá premývať (odstrediť a opäť suspendovať v novom médiu) pred podaním infúzie.

Pred rozmrazením sa majú na infúznom vaku/infúzných vakoch skontrolovať prípadné trhliny alebo praskliny. Ak infúzny vak vyzerá poškodený alebo netesný, infúzia sa nemá podať a vak sa má zlikvidovať v súlade s národnými smerecami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

Podávanie

Intravenóznou infúziou Kymriahu má podať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s liečbou pacientov, ktorí sú v stave imunosupresie a pripravený na zvládnutie anafylaxie. V prípade výskytu syndrómu uvoľňovania cytokínov (CRS) zabezpečte dostupnosť najmenej jednej dávky tocilizumabu pre každého pacienta a vybavenia pre núdzové situácie pred podaním infúzie. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu v priebehu 8 hodín. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu výpadku, ktorý je uvedený v katalógu nedostupných liekov Európskej liekovej agentúry, uistite sa, že sú pred infúziou dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Totožnosť pacienta sa má zhodovať s identifikačnými údajmi pacienta na infúznom vaku. Kymriah je určený iba na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom.

Kymriah sa má podať ako intravenózna infúzia cez intravenóznú hadičku neobsahujúcu latex a bez filtra na odstránenie leukocytov, samospádom, rýchlosťou približne 10 až 20 ml za minútu. Má sa podať celý obsah infúzneho vaku/infúzných vakov. Na prestrieknutie hadičky pred infúziou a na jej vypláchnutie po infúzii sa má použiť sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Keď sa infúziou podá celý objem Kymriahu, infúzny vak sa má prepláchnuť 10 až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) prostredníctvom spätného naplnenia, aby sa zabezpečilo, že pacientovi sa podá čo možno najviac buniek.

Ak je objem podávaného Kymriahu ≤ 20 ml, rýchla intravenózna infúzia môže byť alternatívnou metódou na podávanie.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Kymriahom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Kymriahom (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.