

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### 2.1 Descriere generală

Kymriah (tisagenlecleucel) este un medicament pe bază de celule modificate genetic autologe care conține celule T transduse *ex vivo* folosind un vector lentiviral exprimând un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19 (CAR) care conține un fragment variabil al unui singur lanț murin anti-CD19 (scFv) legat prin intermediul unei regiuni CD8 hinge și transmembrană de un lanț de semnalizare intracelulară legat de domeniul costimulator 4-1BB (CD137) și cu domeniul de semnalizare CD3-zeta.

### 2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzare de Kymriah, specifică pacientului, conține tisagenlecleucel la o concentrație de celule autologe T modificate genetic concentrație pentru a exprima un receptor chimeric de antigen anti-CD19 (celule T viabile cu CAR pozitiv). Medicamentul este ambalat într-una sau mai multe pungă de perfuzare, care conțin în general o dispersie celulară de  $1,2 \times 10^6$  până la  $6 \times 10^8$  celule T viabile CAR pozitive, suspendate într-o soluție crioconservantă.

Compoziția celulară și numărul final de celule variază de la o serie la alta. Pe lângă celulele T, pot fi prezente celule natural killer (NK).

Fiecare pungă de perfuzare conține 10–30 ml sau 30–50 ml dispersie celulară.

Informațiile cantitative referitoare la medicament, inclusiv numărul de pungă de perfuzare (vezi pct. 6) care trebuie administrat, sunt prezentate în documentația specifică a lotului care însoțește medicamentul pentru tratament.

### Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 2,43 mg sodiu per ml și 24,3 până la 121,5 mg sodiu pe unitate dozată. Fiecare pungă conține 11 mg dextran 40 și 82,5 mg dimetilsulfoxid (DMSO) per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă

Dispersie de celule, incoloră până la ușor gălbuie

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Kymriah este indicat pentru tratamentul:

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

Kymriah trebuie administrat într-un centru tratament calificat. Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical cu experiență în tratamentul pentru neoplazii hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează medicamentul.

În cazul sindromului de eliberare a citokinelor (SEC), cel puțin o doză de tocilizumab per pacient și echipament de urgență trebuie să fie disponibile înaintea administrării perfuziei. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în decurs de 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.

De regulă, fabricarea și eliberarea Kymriah durează 3-4 săptămâni.

#### Doze

Kymriah este destinat exclusiv utilizării autologe (vezi pct. 4.4).

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie care conține o dispersie perfuzabilă de celule T viabile CAR pozitive în una sau mai multe punji de perfuzare.

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

Concentrația de celule T viabile CAR pozitive este dependentă de indicație și masa corporală a pacientului.

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

#### Doze la pacienții adulți cu DLBCL și LF

- Doza se situează în intervalul de 0,6 până la  $6 \times 10^8$  celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Pentru informații suplimentare referitoare la doză, consultați documentația specifică lotului.

#### Pretratament (chimioterapie cu limfodepleție)

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

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă pacientul prezintă citopenie semnificativă, de exemplu, număr de leucocite (WBC)  $\leq 1\ 000$  celule/ $\mu\text{l}$  în prima săptămână după perfuzare.

Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este  $>1\ 000$  celule/ $\mu\text{l}$ , atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie cu limfodepleție înainte de a i se administra Kymriah.

#### LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

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

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

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

#### DLBCL și LF

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (25 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosamidă (250 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

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

- Bendamustină (90 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

#### Premedicație

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

#### Evaluare clinică înainte de perfuzare

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

#### Monitorizare după perfuzare

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

## Grupe speciale de pacienți

### Vârșnici

#### *LAL cu celulă de tip B*

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Kymriah la această categorie de pacienți.

#### *DLBCL și LF*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

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

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

### Copii și adolescenți

#### *LAL cu celulă de tip B*

Există experiență limitată privind utilizarea Kymriah la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani. Datele disponibile în prezent pentru această categorie de vârstă sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

#### *DLBCL*

Siguranța și eficacitatea Kymriah la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### *FL*

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

## Mod de administrare

Kymriah este numai pentru administrare intravenoasă.

### Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Kymriah este destinat exclusiv utilizării autologe. Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe pungile de perfuzare Kymriah și documentele însoțitoare. Numărul total de pungă de perfuzare care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din documentele însoțitoare (vezi pct. 4.4).

Decongelarea Kymriah și administrarea perfuziei trebuie sincronizate (vezi pct. 6.6).

### Administrare

Kymriah trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională.

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

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Kymriah, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

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

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

#### Utilizare autologă

Kymriah este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Kymriah este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentelor și din documentele specific lotului nu corespund identității pacientului.

#### Motive pentru amânarea tratamentului

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

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

#### Transmiterea unui agent infecțios

Deși Kymriah este testat pentru sterilitate și micoplasmă, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Kymriah trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

#### Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Kymriah nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate prin intermediul cardului de atenționare al pacientului, care trebuie înmănat pacientului după tratament.

#### Leucemie sau limfom activ al sistemului nervos central (SNC)

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

#### Sindromul de eliberare de citokine

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

(debut median 4 zile) de la perfuzarea Kymriah la pacienții adulți cu LF. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile la pacienții cu LAL cu celulă de tip B, 7 zile la pacienții cu DLBCL și 4 zile la pacienții cu LF.

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

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

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

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

#### Tratamentul sindromului de eliberare de citokine asociat cu Kymriah

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

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

**Tabelul 1 Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine**

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

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

#### Reacții adverse de natură neurologică

Evenimentele neurologice, în special, encefalopatie, stare de confuzie sau delir, apar frecvent în asociere cu Kymriah și pot fi severe sau cu potențial letal (vezi pct. 4.8). Alte manifestări au inclus

nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire. Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu Kymriah și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice care au loc în orice moment după perfuzarea Kymriah a fost de 9 zile în LAL cu celulă B, 6 zile în DLBCL și 9 zile în LF. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B, 13 zile pentru DLBCL și 2 zile pentru LF. Evenimentele neurologice pot fi simultane cu sindromul de eliberare de citokine, pot urma rezolvării sindromului de eliberare de citokine sau pot avea loc în absența sindromului de eliberare de citokine.

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

### Infecții și neutropenie febrilă

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

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

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

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

### Citopenie prelungită

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

### Neoplazii secundare

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



### Hipogamaglobulinemie

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

### Sindromul lizei tumorale (TLS)

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

### Boală concomitentă

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

### Transplant anterior de celule stem

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

### Testare serologică

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

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

### Tratament anterior cu terapie anti-CD19

Există experiență limitată privind Kymriah la pacienții expuși la terapie anterioară ce țintește CD19. Deși a fost observată activitatea tisagenlecleucel, în prezent datele sunt prea limitate pentru a se face o evaluare adecvată a profilului beneficiu-risc la acești pacienți. Nu se recomandă Kymriah dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.

### Interferența cu testarea virologică

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

### Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot fi determinate de dimetilsulfoxid (DMSO) și dextran 40 din compoziția Kymriah. Pe durata administrării perfuziei, toți pacienții trebuie observați atent.

### Monitorizare pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscriși într-un registru pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea Kymriah pe termen lung.

### Conținut de sodiu și potasiu

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

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

### Vaccinuri cu virusuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Kymriah sau ulterior tratamentului cu Kymriah nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri care conțin virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei cu limfodepleție, în timpul tratamentului cu Kymriah și până la recuperarea imună după tratament.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

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

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

#### Sarcina

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

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

## Alăptarea

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

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

## Fertilitatea

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

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

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

Din cauza evenimentelor neurologice, inclusiv starea mentală sau convulsiile, pacienții cărora li s-a administrat Kymriah prezintă riscul unei stări alterate sau scăzute de conștiință sau coordonare și trebuie să se abțină de la a conduce sau folosi utilaje grele sau posibil periculoase în decurs de 8 săptămâni după perfuzarea Kymriah.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței s-a bazat pe un total de 424 pacienți (la administrarea la copii, adolescenți și adulți tineri cu LAL cu celule B, DLBCL și LF) care au administrat Kymriah în trei studii clinice multicentrice, pivot.

#### LAL cu celule B

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost caracterizate la 212 pacienți care au fost perfuzați cu Kymriah în studiul clinic pivot, CCTL019B2202 și în studiile de susținere CCTL019B2205J și CCTL019B2001X.

Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost sindrom de eliberare de citokine (75%), infecții (70%), hipogamaglobulinemie (49%), pirexie (43%) și apetit alimentar scăzut (28%).

Cele mai frecvente anomalii ale valorilor analizelor hematologice de laborator au fost număr scăzut de leucocite (100%), valori scăzute ale hemoglobinei (99%), număr scăzut de neutrofile (98%), număr scăzut de limfocite (98%) și număr scăzut de trombocite (95%).

Reacții adverse de grad 3 și 4 au fost raportate la 86% dintre pacienți. Cea mai frecventă reacție adverse non-hematologică de grad 3 și 4 a fost sindromul de eliberare de citokine (37%).

Cele mai frecvente valori hematologice anormale ale analizelor de laborator, de grad 3 și 4, au fost valori scăzute ale leucocitelor (97%), număr scăzut de limfocite (94%), valori scăzute ale neutrofilelor (96%), valori scăzute ale trombocitelor (70%) și valori scăzute ale hemoglobinei (46%).

Reacțiile adverse de grad 3 și 4 au fost observate mai frecvent în primele 8 săptămâni post-perfuzare (78% dintre pacienți) comparativ cu perioada de după 8 săptămâni post-perfuzare (49% dintre pacienți).

#### DLBCL

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

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

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

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

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

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

### LF

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

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

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

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

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

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

### Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost identificate la 79, 115 și 97 pacienți, în studiile clinice multicentrice, pivot, în curs (CCTL019B2202, CCTL019C2201 și CCTL019E2202), ca și la 64 și 69 pacienți din studiile de susținere (CCTL019B2205J și CCTL019B2001X). Reacțiile adverse din aceste studii clinice (Tabelul 2) sunt enumerate în funcție de baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse la medicament sunt enumerate după frecvență, cele mai frecvente reacții adverse fiind menționate primele, utilizând convenția următoare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2 Reacții adverse observate în studii clinice**

<b>Infecții și infestări<sup>1)</sup></b>	
Foarte frecvente:	Infecții – agent patogen nespecificat, infecții virale, infecții bacteriene
Frecvente:	Infecții fungice
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie
Frecvente:	Leucopenie, pancitopenie, coagulopatie, limfopenie
Mai puțin frecvente:	Aplazie celulară de tip B
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Foarte frecvente:	Sindrom de eliberare de citokine, hipogamaglobulinemie <sup>2)</sup>
Frecvente:	Reacție asociată perfuzării, boală grefă-contra-gazdă <sup>3)</sup> , limfohistiocitoză hemofagocitică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente:	Apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipofosfatemie
Frecvente:	Hipomagneziemie, hipoalbuminemie <sup>4)</sup> , hiperglicemie, hiponatremie, hiperuricemie <sup>5)</sup> , hipercalcemie, sindrom de liză tumorală, hiperkaliemie, hiperfosfatemie <sup>6)</sup> , hipernatremie, hiperferitinemie <sup>7)</sup> , hipocalcemie
Mai puțin frecvente:	Hipermagneziemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente:	Anxietate, delir <sup>8)</sup> , tulburări de somn <sup>9)</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente:	Cefalee <sup>10)</sup> , encefalopatie <sup>11)</sup>
Frecvente:	Amețeli <sup>12)</sup> , neuropatie periferică <sup>13)</sup> , tremor <sup>14)</sup> , disfuncție motorie <sup>15)</sup> , convulsii <sup>16)</sup> , tulburări de vorbire <sup>17)</sup> , nevralgie <sup>18)</sup>
Mai puțin frecvente:	Infarct cerebral ischemic, ataxie <sup>19)</sup> , sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare**
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente:	Afectare vizuală <sup>20)</sup>
<b>Tulburări cardiace</b>	
Foarte frecvente:	Tahicardie <sup>21)</sup>
Frecvente:	Insuficiență cardiacă <sup>22)</sup> , stop cardiac, fibrilație atrială
Mai puțin frecvente:	Extrasistole ventriculare
<b>Tulburări vasculare</b>	
Foarte frecvente:	Hemoragie <sup>23)</sup> , hipotensiune arterială <sup>24)</sup> , hipertensiune arterială
Frecvente:	Tromboză <sup>25)</sup> , sindrom de permeabilizare capilară
Mai puțin frecvente:	Eritem
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente:	Tuse <sup>26)</sup> , dispnee <sup>27)</sup> , hipoxie
Frecvente:	Durere orofaringiană <sup>28)</sup> , edem pulmonar <sup>29)</sup> , congestie nazală, efuzie pleurală, tahipnee
Mai puțin frecvente:	Sindrom de detresă respiratorie acută, infiltrație pulmonară
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente:	Diaree, greață, vărsături, constipație, durere abdominală <sup>30)</sup>
Frecvente:	Stomatită, distensie abdominală, xerostomie, ascită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente:	Hiperbilirubinemie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii <sup>31)</sup>
Frecvente:	Prurit, eritem, hiperhidroză, sudorație nocturnă

<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente:	Artralgie, durere musculoscheletică <sup>32)</sup>
Frecvente:	Mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Foarte frecvente:	Afectare renală acută <sup>33)</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente:	Pirexie, fatigabilitate <sup>34)</sup> , edem <sup>35)</sup> , durere <sup>36)</sup>
Frecvente:	Boală asemănătoare gripei, astenie, sindromul disfuncției multiple de organ, frisoane
<b>Investigații diagnostice</b>	
Foarte frecvente:	Număr scăzut de limfocite*, număr scăzut de leucocite*, valoare scăzută a hemoglobinei*, număr scăzut de neutrofile*, număr scăzut de trombocite*, valori crescute ale enzimelor hepatice <sup>37)</sup>
Frecvente:	Valoare crescută a bilirubinemiei, scădere în greutate, valoare scăzută a fibrinogenului, valoare crescută a INR-ului, valoare crescută a fibrin D dimer, timp prelungit de tromboplastină parțială activată, timp prelungit de protrombină
1)	Infecțiile și infestările prezentate reflectă termenii generali de clasificare.
2)	Hipogamaglobulinemia include valori scăzute ale imunoglobulinei A, valori scăzute ale imunoglobulinei G, valori scăzute ale imunoglobulinei M, hipogamaglobulinemie, imunodeficiență, variabilă frecventă a imunodeficienței și valori scăzute ale imunoglobulinelor.
3)	Boala grefă-contra-gazdă (GvHD) include GvHD, GvHD la nivelul tractului gastrointestinal, GvHD la nivelul pielii.
4)	Hipoalbuminemia include valori scăzute ale albuminei sanguine, hipoalbuminemie.
5)	Hiperuricemia include valori crescute ale acidului uric, hiperuricemie.
6)	Hiperfosfatemia include valori crescute ale fosforului din sânge, hiperfosfatemie.
7)	Hiperferitinemia include hiperferitinemie, valori crescute ale feritinei serice.
8)	Delirul include agitație, delir, halucinații, halucinații vizuale, iritabilitate și neliniște.
9)	Tulburările de somn includ insomnie, coșmaruri și tulburări de somn.
10)	Cefaleea include cefalee și migrenă.
11)	Encefalopatia include automatism, tulburare cognitivă, stare de confuzie, nivel scăzut al conștienței, tulburare de atenție, encefalopatie, letargie, afectarea memoriei, modificări ale statusului mental, encefalopatie metabolică, somnolență și gândire anormală. Encefalopatia este o caracteristică dominantă a sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (ICANS), împreună cu alte simptome.
12)	Amețelile includ amețeli, presincoapă și sincoapă.
13)	Neuropatia periferică include dizestezie, hiperestezie, hipoestezie, neuropatie periferică, parestezie și neuropatie senzorială periferică.
14)	Tremor include diskinezie și tremor.
15)	Disfuncția motorie include spasme musculare, contracții musculare, mioclonus și miopatie.
16)	Convulsiile includ convulsii generalizate tonico-clonice, convulsii și status epilepticus.
17)	Tulburările de vorbire includ afazie, dizartrie și tulburări de vorbire.
18)	Nevralgia include nevralgie și sciatică.
19)	Ataxia include ataxie și dismetrie.
20)	Tulburările vizuale includ vedere încețoșată și afectare vizuală.
21)	Tahicardia include tahicardie sinusală, tahicardie supraventriculară, tahicardie.
22)	Insuficiența cardiacă include insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție ventriculară stângă și disfuncție ventriculară dreaptă.
23)	Hemoragia include hemoragie anală, veziculă cu sânge, sânge prezent în urină, hemoragie la locul de montare a cateterului, hemoragie cerebrală, hemoragie conjunctivală, contuzie, cistită hemoragică, coagulare intravasculară diseminată, hemoragie asociată ulcerului duodenal, echimoză, epistaxis, contuzie oftalmică, hemoragie gastrointestinală, sângerări gingivale, hemartroză, hematemeză, hematochezie, hematom, hematurie, hemoptizie, sângerare menstruală abundentă, hematom la locul de injectare, sângerare intermenstruală, hemoragie la nivelul intestinului gros, hemoragie la nivelul buzelor, melenă, hemoragie

orală, hemoragie la nivelul mucoaselor, veziculă cu sânge la nivelul gurii, hematom periorbital, hematom peritoneal, peteșii, hemoragie faringiană, hemoragie post-procedurală, hemoragie pulmonară, purpură, hemoragie rectală, hemoragie retiniană, hemoragie la nivelul stomei, hematom subcutanat, hematom subdural, hemoragie subdurală, hemoragie la nivelul rădăcinii dentiției, hemoragie traheală, hematom traumatic, hemoragie tumorală, hemoragie gastrointestinală superioară și hemoragie vaginală.

- 24) Hipotensiunea arterială include hipotensiune arterială și hipotensiune ortostatică.
- 25) Tromboza include tromboză venoasă profundă, embolism, embolism pulmonar, tromboză, tromboza venei cave și tromboză venoasă.
- 26) Tusea include tuse, tuse productivă și sindrom de tuse la nivelul căilor respiratorii superioare.
- 27) Dispneea include insuficiență respiratorie acută, dispnee, dispnee de efort, detresă respiratorie și insuficiență respiratorie.
- 28) Durerea orofaringiană include durere orală și durere orofaringiană.
- 29) Edemul pulmonar include edem pulmonar acut și edem pulmonar.
- 30) Durerea abdominală include disconfort abdominal, durere abdominală, durere în partea inferioară a abdomenului, durere în partea superioară a abdomenului și durere gastrointestinală.
- 31) Eruptii cutanate tranzitorii include dermatită, dermatită acneiformă, dermatită de contact, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculo-papulare, erupții cutanate tranzitorii papulare și erupții cutanate tranzitorii pruritice.
- 32) Durerea musculoscheletală include dorsalgie, durere osoasă, durere în flancuri, durere toracică, durere musculoscheletală, durere cervicală, durere toracică necardiacă.
- 33) Afectarea renală acută include afectarea renală acută, anurie, azotemie, valori anormale ale creatininei, valori crescute ale creatininei, valori crescute ale acidului uric, insuficiență renală, disfuncție tubulară renală și necroză tubulară renală.
- 34) Fatigabilitatea include fatigabilitate și stare de rău.
- 35) Edemul include edem facial, retenție lichidiană, edem generalizat, hipervolemie, edem localizat, edem periferic, edem periorbital și edem periferic.
- 37) Valori crescute ale enzimelor hepatice include valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale aspartataminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale transaminazelor.
- \* Frecvența se bazează pe valori de laborator. Pacienții sunt luați în calcul numai pentru gradul cel mai sever observat după momentul inițial.
- \*\* Abreviat ca ICANS. Simptomele sau semnele pot fi progresive și pot include afazie, nivel modificat al conștienței, afectarea abilităților cognitive, slăbiciune motorie, convulsii și edem cerebral.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Sindromul de eliberare de citokine*

În studiile clinice la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B (N=212), sindromul de eliberare de citokine a fost raportat la 75% dintre pacienți (37% cu grad 3 sau 4; 0,5% [1 pacient] cu rezultat fatal).

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

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

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

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

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

#### Infecții și neutropenie febrilă

La pacienții cu LAL cu celulă de tip B, infecțiile severe (gradul 3 și mai mari), cu potențial letal sau letale, au avut loc la 36% dintre pacienți după perfuzarea Kymriah. Incidența generală (toate gradele) a fost de 70% (nespecificate 55%, virale 31%, bacteriene 24% și fungice 12%) (vezi pct. 4.4). 41% dintre pacienți au prezentat o infecție de orice tip în decurs de 8 săptămâni de la perfuzarea Kymriah.

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

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

Neutropenia febrilă severă (grad 3 sau 4) a fost observată la 26% dintre pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B, la 17% dintre pacienții cu DLBCL și la 12% dintre pacienții cu LF. Vezi pct. 4.4 pentru tratamentul neutropeniei febrile înainte și după perfuzarea Kymriah.

#### Citopenii prelungite

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

Toți pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B au prezentat citopenie de grad 3 sau 4 după o anumită perioadă de timp după perfuzarea Kymriah. Pe baza rezultatelor de laborator, au fost raportate citopenii de grad 3 și 4, nerezolvate până în ziua 28 după perfuzarea Kymriah și au inclus număr scăzut al leucocitelor (50%), neutrofilelor (56%), limfocitelor (43%) și trombocitelor (32%) și valori scăzute ale hemoglobinei (11%).

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

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

#### Reacții adverse de natură neurologică

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

La pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu LAL cu celulă de tip B, reacții adverse neurologice grave, inclusiv manifestări ale encefalopatiei și/sau delirului la 32% dintre pacienți (10% au fost de grad 3 sau 4) în decurs de 8 săptămâni după perfuzarea Kymriah. La pacienții cu DLBCL, au avut loc manifestări ale encefalopatiei și/sau delirului la 20% dintre pacienți (11% au fost de grad 3



sau 4) în decurs de 8 săptămâni după perfuzarea Kymriah. La pacienții cu LF, acestea au apărut la 9% dintre pacienți (1% gradele 3 sau 4) în decurs de 8 săptămâni de la perfuzarea Kymriah. Dintre evenimentele neurotoxice la pacienții cu LF, sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imunitare (ICANS) a apărut la 4% dintre pacienți (1% gradele 3 sau 4), toate în decurs de 8 săptămâni de la perfuzarea Kymriah.

#### Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la 49% dintre pacienții tratați cu Kymriah pentru LAL r/r, la 17% dintre pacienții tratați pentru DLBCL r/r și 17% dintre pacienți cu LF r/r.

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

#### Imunogenitate

În studiile clinice, imunogenitatea umorală a tisagenlecleucel a fost măsurată prin determinarea anticorpilor antimurini CAR19 (anti-mCAR19) în plasmă înainte și după administrare. Cei mai mulți pacienți au obținut rezultate pozitive privind anticorpilor anti-mCAR19 predozare la pacienții copii și adolescenți și adulți tineri cu LAL (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), la pacienții adulți cu DLBCL (C2201, 93,9%) și la pacienții adulți cu LF (E2202, 66,0%).

Anticorpilor anti-mCAR19 induși de tratament au fost identificați la 40,5% dintre pacienții copii și adolescenți și adulți tineri cu LAL (B2202), 8,7% pacienții adulți cu DLBCL și 28,7% la pacienții adulți cu LF. Anticorpilor anti-mCAR19 preexistenți și induși de tratament nu au fost asociați cu un impact asupra răspunsului clinic și nici nu au avut un impact asupra expansiunii și persistenței tisagenlecleucel. Nu există dovezi conform cărora prezența anticorpilor anti-mCAR19 are impact asupra siguranței sau eficacității Kymriah.

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

#### Copii și adolescenți

Siguranța tisagenlecleucel la pacienții copii și adolescenți cu LAL r/r cu celulă B, începând cu vârsta de 3 ani și peste această vârstă, a fost evaluată la 212 pacienți din studiul pivot B2202 și studiile asociate B2205J și B2001X în care majoritatea pacienților (81%) au avut vârsta sub 18 ani (65/79 în B2202, 54/64 în B2205J și 52/69 în B2001X). Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la pacienții copii și adolescenți sunt indicate în „Rezumatul profilului de siguranță” și în Tabelul 2 de mai jos.

Siguranța tisagenlecleucel la pacienții copii și adolescenți cu LAL r/r cu celulă B, sub vârsta de 3 ani, a fost evaluată în studiul de observațional B2401 (n=43) în care experiența generală privind siguranța a corespuns, în general, profilului cunoscut de siguranță al tisagenlecleucel.

#### Experiența de după punerea pe piață

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată către:  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat supradozaj.

În caz de supradozaj, riscul posibil este o probabilitate crescută a apariției SEC, inclusiv SEC sever. Pentru monitorizare atentă, a se vedea pct. 4.2; pentru simptome și tratarea SEC, a se vedea pct. 4.4.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XL04.

##### Mecanism de acțiune

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

##### Eficacitate și siguranță clinică

###### Leucemie limfoblastică acută (LAL)

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

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

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

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

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

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

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

Obiectiv principal	Pacienți înrolați N=97	Pacienți perfuzați N=79
Rată generală a remisiei (ORR) <sup>1,2</sup> , n (%) ÎÎ 95%	<b>65 (67,0)</b> (56,7, 76,2) p<0,0001	<b>65 (82,3)</b> (72,1, 90,0) p<0,0001
CR <sup>3</sup> , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
CRi <sup>4</sup> , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
<b>Obiective secundare cheie</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
Măduvă osoasă cu CR sau CRi, cu MRD negativ <sup>5,6</sup> , n (%) ÎÎ 95%	64 (66,0) (55,7, 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6, 89,0) p<0,0001
<b>Durata remisiei (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=65</b>	<b>N=65</b>
% probabilitate fără evenimente, la 12 luni	66,3	66,3
% probabilitate fără evenimente, la 18 luni	66,3	66,3
Mediană (luni) (ÎÎ 95%)	Nu a fost atins (20,0, NE <sup>9</sup> )	Nu a fost atins (20,0, NE)
<b>Alt criteriu final secundar</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
Supraviețuire generală (OS) <sup>8</sup>		
% probabilitate de supraviețuire la 12 luni	69,8	76,4
% probabilitate de supraviețuire la 24 luni	56,9	66,3
Mediană (luni) (ÎÎ 95%)	Nu a fost atins (19,4, NE)	Nu a fost atins (28,2, NE)
<p><sup>1</sup> Necesită menținerea remisiei timp de minimum 28 zile, fără dovezi clinice de recidivă.  <sup>2</sup> Valoare p exactă, unilaterală, nominală, pe baza H0: ORR ≤20% comparativ cu Ha: ORR &gt;20%  <sup>3</sup> CR (remisie completă) a fost definită ca &lt;5% dintre blaști în măduva osoasă, blaști circulanți în sânge trebuie să fie &lt;1%, fără dovezi de boală extramedulară, și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite &gt;100 000/μl și număr absolut de neutrofile [ANC] &gt;1 000/μl), fără transfuzie sanguină.  <sup>4</sup> CRi (remisie completă, cu recuperare hematologică incompletă) a fost definită ca &lt;5% blaști în măduva osoasă, blaștii circulanți din sânge trebuie să fie &lt;1%, fără dovezi de boală extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină.  <sup>5</sup> MRD (boală reziduală minimă) negativ a fost definit ca MRD &lt;0,01% stabilit prin citometrie în flux.  <sup>6</sup> Valoare p exact unilaterală nominală pe baza H0: Rată a remisiei MRD negativ ≤15% față de Ha: &gt;15%.  <sup>7</sup> DOR a fost definită ca perioada de timp de la debutul CR sau CRi până la recidivă sau deces din cauza indicației existente, oricare dintre acestea are loc mai întâi (N=65).  <sup>8</sup> OS a fost definită ca intervalul de timp de la data perfuzării Kymriah până la data decesului din orice cauză pentru pacienții perfuzați și de la data înrolării până la data decesului din orice cauză pentru pacienții înrolați.  <sup>9</sup> Nu poate fi estimat.</p>		

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

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

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

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

#### *Grupe speciale de pacienți*

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

#### *Pacienți cu leucemie activă a SNC*

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

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

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Kymriah la pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (r/r) (DLBCL) care au administrat  $\geq 2$  linii de chimioterapie, inclusiv rituximab și antraciclina, sau care au recidivat în urma transplantului hematopoietic autolog de celule stem (HSCT) au fost evaluate într-un studiu deschis, pivot, cu braț unic de tratament. În studiul C2201

nu au fost înrolați pacienții cu limfom bogat în celule T/bogat în histiocite, cu celule B mari (THRBCL), limfom cutanat primar cu celule B mari, limfom mediastinal primar cu celule B (PMBCL), DLBCL pozitiv pentru EBV la vârstnici, transformare Richter și limfom Burkitt.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Limfom folicular (LF)

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

Studiul pivot E2202 (ELARA) a inclus pacienții refractari sau la care boala a recidivat în interval de 6 luni de la finalizarea a două sau mai multe linii de terapie sistemică (inclusiv un anticorp anti-CD20 și un agent alchilant), la care boala a recidivat în timpul sau în interval de 6 luni de la finalizarea terapiei de menținere cu anticorp anti-CD20 după minimum două linii de tratament, sau la care boala a recidivat după transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) autologe. Studiul a exclus pacienții cu



infecții active sau severe, limfom transformat sau alte tipuri de limfom agresiv, inclusiv pacienții cu LF de grad 3b, cei care au primit anterior HSCT alogen sau care au avut boală cu implicare activă a SNC.

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

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

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

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

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

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

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

	<b>Pacienți înrolați N=98</b>	<b>Pacienți EAS* N=94</b>
<b>Rata de răspuns complet (CRR)<sup>1</sup>, conform IRC</b> n (%) ÎÎ 95%	67 (68,4) (58,2, 77,4)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
<b>Rată generală de răspuns (ORR)<sup>2</sup>, conform IRC</b> n/N (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Durata răspunsului (DOR)<sup>3</sup>, conform IRC</b>	<b>N=84</b>	<b>N=81</b>
Mediană (luni) (ÎÎ 95%)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% probabilitate fără evenimente la 9 luni (ÎÎ 95%)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
<p>ÎÎ=Interval de încredere, NE=Necuantificabil</p> <p>* Pacienții perfuzați, cu boală cuantificabilă la momentul inițial conform Independent Review Committee (IRC) și care sunt incluși în setul de analize privind eficacitatea.</p> <p><sup>1</sup> Criteriul final principal a fost CRR conform IRC pe baza criteriilor de răspuns Lugano (Cheson 2014) și definit ca procentajul de pacienți cu cel mai bun răspuns general (BOR) din răspuns complet (CR). Pacientul căruia nu i s-a administrat perfuzie a fost tratat ca non-respondent.</p> <p><sup>2</sup> ORR a fost definită ca procentajul de subiecți care au obținut cel mai bun răspuns general (BOR) din CR sau PR. Pacientul căruia nu i s-a administrat perfuzie a fost tratat ca non-respondent.</p> <p><sup>3</sup> DOR a fost definită ca intervalul de timp de la obținerea CR sau PR până la recidivă sau deces din cauza LF, oricare a avut loc mai întâi.</p>		

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

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

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

#### Grupe speciale de pacienți

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

#### Copii și adolescenți

##### Studiul B2401

A fost efectuat un studiu observațional (B2401) pentru a colecta date pe termen lung privind siguranța și eficacitatea la pacienții cărora li s-a perfuzat tisagenlecleucel din registrele Centrului pentru Cercetare Internațională pentru transfuzii sanguine și transplant medular/Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) și Societății europene pentru transfuzii sanguine și transplant medular/European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Studiul a inclus 617 (CIBMTR: 570; EBMT: 47) pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu LAL r/r cu

celulă B la data centralizării datelor. Fabricarea Kymriah pentru pacienții cu vârsta sub 3 ani și cu greutate corporală mică a fost fezabilă; 43 pacienți (CIBMTR: 40, EBMT: 3) au avut vârsta sub 3 ani la data administrării perfuzării. Timpul median de la perfuzarea Kymriah până la data centralizării datelor la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu LAL r/r cu celulă B a fost de 11,8 luni pentru CIBMTR și 9,0 luni pentru EBMT.

În rândul pacienților cu vârsta sub 3 ani incluși în setul de evaluare a eficacității (n=33), s-a raportat CR (inclusiv CRi) ca BOR pentru 26 pacienți (78,8%) (Î 95%: 61,1, 91,0) și toți cei 15 pacienți din CR (inclusiv CRi) și cu date MRD raportate nu au prezentat MRD în timpul perioadei de urmărire. Rata DOR estimată în luna 12 a fost de 62,7% (Î 95%: 35,0, 81,3).

Experiența generală privind siguranța la pacienții cu vârsta sub 3 ani cu LAL r/r cu celulă B a corespuns, în general, cu profilul cunoscut de siguranță al tisagenlecleucel.

### Studiul C2202

Un studiu de fază II privind tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) a fost efectuat la 33 pacienți cărora li s-au administrat perfuzii, cu limfom non-Hodgkin (NHL), cu celule mature B, recidivant sau refractar, la copii și adulți tineri. Dintre cei 33 pacienți cărora li s-a perfuzat tisagenlecleucel, 28 pacienți (24 pacienți, cu vârsta 3-17 ani și 4 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 20-22 ani) au prezentat boală evaluabilă anterior perfuzării și sunt incluși în setul de analiză a eficacității (EAS).

EAS a inclus pacienți cu limfom Burkitt (n=15), limfom difuz cu celulă mare de tip B (n=8), limfom primar mediastinal cu celule B (n=3), limfom de zonă gri (n=1) și limfom de grad înalt cu rearanjări ale MYC și BCL2 (n=1). În rândul acestor pacienți, vârsta mediană a fost de 14,0 ani (interval: 3 până la 22), 9 (32,1%) au fost de sex feminin și 19 (67,9%) au fost de sex masculin. Numărul median al liniilor anterioare de tratament a fost 1 (interval: 1-3), 17,9% dintre pacienți au avut un transplant anterior de celule stem hematopoietice. Toți pacienții, cu excepția unuia (96,4%), au utilizat chimioterapie de trecere, în timp ce așteptau administrarea tisagenlecleucel. Pacienților li s-a administrat doza aprobată de tisagenlecleucel pentru indicația pediatrică LAL.

Rezultatele din EAS au evidențiat o valoare a ORR de 32,1% (Î 95%: 15,9, 52,4), cu CR de 7,1%. Analiza subgrupelor a indicat o valoare mai mică a ORR la pacienții cu limfom Burkitt (20%, Î 95% 4,3, 48,1), comparativ cu pacienții cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B (37,5%, Î 95%: 8,5, 75,5) sau cu alte diagnostice incluse în studiu (60,0%, Î 95%: 14,7, 94,7).

Experiența generală de siguranță la pacienți pediatrici și adulți tineri cu NHL CD19+ cu celule mature de tip B r/r, cărora li s-a perfuzat tisagenlecleucel în Studiul C2202 a corespuns profilului cunoscut de siguranță al tisagenlecleucel. Nu au fost observate noi semnale de siguranță.

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

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

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

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

mică la pacienții NR comparativ cu pacienții CR/CRi.

**Tabelul 9 Parametrii de cinetică celulară ai tisagenlecleucel la pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri cu r/r LAL cu celulă de tip B (Studiile B2202 și B2205J)**

Parametru	Informații statistice pe scurt	Pacienți care au prezentat răspuns (CR/CRi) N=105	Pacienți care nu au prezentat răspuns (NR) N=12
$C_{max}$ (cópîi/ $\mu$ g)	Medie geometrică (CV%),n	35 300 (154,0), 103	21 900 (80,7), 10
$T_{max}^{\ddagger}$ (zi)	Mediană [min;max], n	9,83 [5,70; 27,8], 103	20,1 [12,6; 62,7], 10
$ASC_{0-28d}$ (cópîi/ $\mu$ g*zi)	Medie geometrică (CV%),n	309 000 (178,1), 103	232 000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (zi)	Medie geometrică (CV%), n	25,2 (307,8), 71	3,80 (182,4), 4
$T_{last}$	Mediană [min;max], n	166 [20,9; 916], 103	28,8 [26,7; 742], 9

#### Cinetica celulară la pacienții adulți cu DLBCL

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

**Tabelul 10 Parametrii de cinetică celulară ai tisagenlecleucel la pacienții cu r/r DLBCL**

Parametru	Informații statistice pe scurt	Pacienți care au prezentat răspuns (CR și PR) N=43	Pacienți care nu au prezentat răspuns (SD/PD/Necunoscut) N=72
$C_{max}$ (cópîi/ $\mu$ g)	Medie geometrică (CV%),n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
$T_{max}$ (zi)	Mediană [min;max], n	9,00 [5,78; 19,8], 35	8,84 [3,04; 27,7], 65
$ASC_{0-28d}$ (cópîi/ $\mu$ g*zi)	Medie geometrică (CV%),n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
$T_{1/2}$ (zi)	Medie geometrică (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
$T_{last}$	Mediană [min;max], n	551 [17,1; 1030], 43	61,4 [19,8; 685], 56

#### Cinetica celulară la pacienții cu LF

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

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

**Tabelul 11 Parametrii de cinetică celulară ai tisagenlecleucel la pacienții cu LF r/r**

Parametru	Statistică rezumat	Pacienți respondenți (CR și PR) N=81	Pacienți non-respondenți (SD/PD) N=12
$C_{max}$ (copii/micrograms)	Medie geometrică (CV%), n	6 280 (331), 67	3 000 (1190), 8
$T_{max}$ (zi)	Mediană [min;max], n	9,92 [2,62; 28,0], 67	13,0 [7,73; 16,0], 8
$ASC_{0-28d}$ (copii/micrograme*zi)	Medie geometrică (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18100), 7
$T_{1/2}$ (zi)	Medie geometrică (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
$T_{last}$ (zi)	Mediană [min;max], n	191 [19,9; 558], 73	107 [18,7; 366], 10

### Biodistribuție

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

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

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

### Eliminare

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

### Liniaritate/Non-liniaritate

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

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârșnici

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

#### Sex

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

### Rasă/etnie

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

### Greutate corporală

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

### Transplant efectuat anterior

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

### Carcinogenitate și mutagenitate

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

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

### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

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

### Studii efectuate la animalele tinere

Nu au fost efectuate studii la animale tinere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

9 luni.

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

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Kymriah trebuie păstrat și transportat la temperaturi  $\leq -120^{\circ}\text{C}$ , de exemplu, într-un recipient pentru păstrare criogenică în faza de vapori a azotului lichid și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor viabile pentru administrarea la pacient. Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

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

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

Fiecare pungă de perfuzare se află într-un strat protector.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Kymriah trebuie transportat în cadrul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.



Acest medicament conține celule umane din sânge. Profesioniștii în domeniul sănătății care manipulează Kymriah trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte mănuși și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

### Prepararea înainte de administrare

Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe pungile de perfuzare Kymriah și documentele însoțitoare. Numărul total de pungi de perfuzare care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din documentația specifică lotului care însoțește medicamentul.

Momentul decongelării Kymriah și cel al administrării perfuziei trebuie coordonate. Momentul începerii perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât Kymriah să fie disponibil pentru perfuzare atunci când recipientul este pregătit. Odată ce Kymriah este decongelat și la temperatura camerei (20°C – 25°C), acesta trebuie perfuzat în maximum 30 minute pentru a păstra viabilitatea maximă a medicamentului, inclusiv orice întreruperi apărută pe durata perfuzării.

### Verificarea și decongelarea pungii(ilor) de perfuzare

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

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

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

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

### Administrare

Kymriah perfuzie intravenoasă trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în tratarea pacienților cu imunosupresie și pregătiți în tratarea anafilaxiei. În cazul sindromului de eliberare a citokinelor (SEC), cel puțin o doză de tocilizumab per pacient și echipament de urgență trebuie să fie disponibile înaintea administrării perfuziei. Spitalele trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în decurs de 8 ore. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unei lipse menționate în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, se va asigura faptul că sunt disponibile la locație alte măsuri adecvate pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.

Identitatea pacientului trebuie să corespundă informațiilor de identificare a pacientului de pe punga de perfuzare. Kymriah este exclusiv destinată utilizării autologe și, în niciun caz, nu trebuie administrat altor pacienți.

Kymriah trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, administrate printr-o tubulatură care nu conține latex, fără filtru de depleție de leucocite, la aproximativ 10 până la 20 mL per minute flux gravitațional. Trebuie perfuzat întregul conținut al pungii(ilor) de perfuzare. Trebuie utilizată soluție

sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) injectabilă pentru curățarea tubulaturii înainte de administrarea perfuzării și după aceasta. După perfuzarea volumului de Kymriah, punga de perfuzare trebuie spălată cu 10 până la 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), înspre pacient, pentru a se asigura că acestuia îi sunt administrate cât mai multe celule.

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

#### Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Kymriah trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

#### Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Kymriah (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1297/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 august 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

04/2023

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