

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Κυμαγιά διασπορά κυττάρων  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

Το Κυμαγιά (tisagenlecleucel) είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα Τ κύτταρα επεξεργασμένα ex vivo με τη χρήση ενός λεντικού φορέα, ο οποίος εκφράζει έναν αντι-CD19 χμαιοτικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR), ο οποίος αποτελείται από ένα μεταβλητό τμήμα αντισώματος αντί-CD19 μονής αλυσίδας, προερχόμενο από ποντικούς (scFv) συνδεδεμένο μέσω ενός ανθρώπινου CD8 σύνδεσμου και διαμεμβρανικής περιοχής σε μια ενδοκυτταρική αλυσίδα σηματοδότησης με τη συνδιαγερτική περιοχή ανθρώπινου 4-1BB (CD137) και την περιοχή σηματοδότησης CD3-zeta.

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικός για κάθε ασθενή σάκος έγχυσης του Κυμαγιά περιέχει tisagenlecleucel σε συγκέντρωση εξαρτώμενη από την παρτίδα αυτόλογων Τ κυττάρων γενετικά τροποποιημένων που εκφράζουν έναν αντι-CD19 χμαιοτικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα Τ κύτταρα). Το φαρμακευτικό προϊόν είναι συσκευασμένο σε έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης που περιέχουν συνολικά διασπορά κυττάρων από  $1,2 \times 10^6$  έως  $6 \times 10^8$  CAR-θετικών βιώσιμων Τ κυττάρων τα οποία έχουν εναιωρηθεί σε κρυοσυντηρητικό διάλυμα.

Η κυτταρική σύνθεση και ο τελικός αριθμός κυττάρων παρουσιάζει διακύμανση μεταξύ των ειδικών για κάθε ασθενή παρτίδων. Επιπλέον των Τ κυττάρων, φυσικά φονικά κύτταρα (NK) μπορεί να είναι παρόντα.

Κάθε σάκος έγχυσης περιέχει 10–30 mL ή 30–50 mL διασποράς κυττάρων.

Οι ποσοτικές πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των σάκων έγχυσης (βλ. παράγραφο 6) που πρόκειται να χορηγηθούν, παρουσιάζονται στην επισήμανση της κάθε ειδικής για τον ασθενή παρτίδας που συνοδεύει το φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,43 mg νατρίου/mL και 24,3 mg έως 121,5 mg νατρίου ανά δόση.

Κάθε σάκος περιέχει 11 mg δεξτράνη 40 και 82,5 mg διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO) ανά mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Αχρωμη έως ελαφρώς κίτρινη διασπορά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kymriah ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- Παιδιατρικών και νεαρών ενήλικων ασθενών ηλικίας έως και 25 ετών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β-κυττάρων (ΟΛΛ) η οποία είναι ανθεκτική, σε υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση ή σε δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή.
- Ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL), μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.
- Ενήλικες ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα (ΟΛ) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Kymriah πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό τις οδηγίες και την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν.

Σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) πρέπει είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε επιπλέον δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών αντί της τοσιλιζουμάμπης.

Η παρασκευή και η απελευθέρωση του Kymriah παίρνει συνήθως περίπου 3-4 εβδομάδες.

#### Δοσολογία

Το Kymriah προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία αποτελείται από μία εφάπαξ δόση για έγχυση που περιέχει διασπορά κυττάρων CAR-θετικών βιώσιμων Τ κυττάρων σε έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης.

#### Δόση σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων:

Η συγκέντρωση των CAR-θετικών βιώσιμων Τ κυττάρων εξαρτάται από την ένδειξη και το σωματικό βάρος του ασθενούς.

- Για ασθενείς 50 kg και κάτω: Η δόση είναι εντός ενός εύρους 0,2 έως  $5 \times 10^6$  βιώσιμων CAR-θετικών Τ κύτταρων ανά kg σωματικού βάρους.
- Για ασθενείς άνω των 50 kg: Η δόση είναι εντός ενός εύρους 0,1 έως  $2,5 \times 10^8$  βιώσιμων CAR-θετικών Τ κύτταρων (δεν βασίζεται στο σωματικό βάρος).

#### Δόση σε ενήλικες ασθενείς με διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL) και οζώδες λέμφωμα (ΟΛ):

- Η δόση είναι εντός ενός εύρους 0,6 έως  $6,0 \times 10^8$  βιώσιμα CAR-θετικά Τ κύτταρα (δεν βασίζεται στο σωματικό βάρος).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δόση, ανατρέξτε στην ειδική συνοδευτική επισήμανση της κάθε παρτίδας.

### Προθεραπεία προετοιμασίας (λεμφολυτική χημειοθεραπεία)

Η διαθεσιμότητα του Kymriah πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη του λεμφολυτικού χημειοθεραπευτικού σχήματος. Για τις ενδείξεις του ΟΛΛ Β-κυττάρων και του DLBCL, η έγχυση του Kymriah συνιστάται 2 έως 14 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας. Για την ένδειξη του ΟΛ, η έγχυση του Kymriah συνιστάται 2 έως 6 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας.

Η λεμφολυτική χημειοθεραπεία μπορεί να παραληφθεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει σημαντική κυτταροπενία π.χ. ο αριθμός των λευκοκυττάρων  $\leq 1.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  στο διάστημα μίας εβδομάδας πριν από την έγχυση.

Εάν υπάρχει καθυστέρηση μεγαλύτερη των 4 εβδομάδων μεταξύ της ολοκλήρωσης της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας και της έγχυσης και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι  $>1.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , τότε ο ασθενής θα πρέπει να επαναλάβει τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία πριν από τη λήψη του Kymriah.

### ΟΛΛ Β-κυττάρων

Το συνιστώμενο σχήμα λεμφολυτικής χημειοθεραπείας είναι:

- Φλουδαραβίνη ( $30 \text{ mg/m}^2$  ενδοφλεβίως ημερησίως για 4 ημέρες) και κυκλοφωσφαμίδη ( $500 \text{ mg/m}^2$  ενδοφλεβίως ημερησίως για 2 ημέρες ξεκινώντας με την πρώτη δόση της φλουδαραβίνης).

Εάν ο ασθενής παρουσίασε προηγουμένως αιμορραγική κυστίτιδα Βαθμού 4 με την κυκλοφωσφαμίδη, ή επέδειξε χημειοανθεκτικότητα σε σχήμα που περιέχει κυκλοφωσφαμίδη και το οποίο χορηγήθηκε λίγο πριν τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα:

- Κυταραβίνη ( $500 \text{ mg/m}^2$  ενδοφλεβίως ημερησίως για 2 ημέρες) και ετοποσίδη ( $150 \text{ mg/m}^2$  ενδοφλεβίως ημερησίως για 3 ημέρες ξεκινώντας με την πρώτη δόση της κυταραβίνης).

### DLBCL και ΟΛ

Το συνιστώμενο σχήμα για τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία είναι:

- Φλουδαραβίνη ( $25 \text{ mg/m}^2$  ενδοφλεβίως ημερησίως για 3 ημέρες) και κυκλοφωσφαμίδη ( $250 \text{ mg/m}^2$  ενδοφλεβίως ημερησίως για 3 ημέρες ξεκινώντας με την πρώτη δόση της φλουδαραβίνης).

Εάν ο ασθενής παρουσίασε προηγουμένως αιμορραγική κυστίτιδα Βαθμού 4 με την κυκλοφωσφαμίδη, ή επιδείξει χημειοανθεκτικότητα σε σχήμα που περιέχει κυκλοφωσφαμίδη και το οποίο χορηγήθηκε λίγο πριν τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα:

- Βενδαμουστίνη ( $90 \text{ mg/m}^2$  ενδοφλεβίως ημερησίως για 2 ημέρες).

### Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

Για την ελαχιστοποίηση των πιθανών οξέων αντιδράσεων στην έγχυση, συνιστάται η χορήγηση προθεραπευτικής φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη ή άλλο Η1 αντισταμινικό εντός περίπου 30 έως 60 λεπτών πριν από την έγχυση του Kymriah. Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε κανένα χρονικό σημείο, εκτός από την περίπτωση απειλητικής για τη ζωή έκτακτης ανάγκης (βλ. παράγραφο 4.4)

### Κλινική αξιολόγηση πριν από την έγχυση

Η θεραπεία με Kymriah θα πρέπει να καθυστερεί σε μερικές ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

## Παρακολούθηση μετά την έγχυση

- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση για σημεία και συμπτώματα πιθανού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, νευρολογικών συμβάντων και άλλων τοξικοτήτων. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία/συμπτώματα συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ή/και νευρολογικών συμβάντων.
- Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να παραμένουν κοντά (εντός 2 ωρών μετακίνησης) στο διαπιστευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικιωμένοι

#### *ΟΛΛ Β-κυττάρων*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kymriah στον πληθυσμό αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### *DLBCL και ΟΛ*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

### Ασθενείς οροθετικοί σε ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), ιό την ηπατίτιδας C (HCV), ή ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Δεν υπάρχει εμπειρία με την παραγωγή του Kymriah για ασθενείς με θετική δοκιμασία για HIV, ενεργή λοίμωξη από HBV, ενεργή λοίμωξη από HCV. Το υλικό λευκαφαίρεσης από αυτούς τους ασθενείς δεν θα γίνεται δεκτό για παραγωγή Kymriah. Πρέπει να διεξάγεται έλεγχος για HBV, HCV και HIV σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες πριν τη συλλογή των κυττάρων για παρασκευή.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *ΟΛΛ Β-κυττάρων*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Kymriah σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

#### *DLBCL*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kymriah σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### *ΟΛ*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kymriah σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Kymriah προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

### Προετοιμασία για την έγχυση

Το Kymriah προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στους σάκους έγχυσης του Kymriah και στα συνοδευτικά έγγραφα. Ο συνολικός αριθμός των σάκων έγχυσης που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές πληροφορίες για τον ασθενή στην ειδική συνοδευτική επισήμανση της κάθε παρτίδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο χρόνος απόψυξης του Kymriah και η έγχυση θα πρέπει να συντονίζονται (παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6).

#### Χορήγηση

Το Kymriah θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής ενδοφλέβιας χορήγησης που δεν περιέχει λάτεξ, χωρίς φίλτρο λευκαφαίρεσης, σε περίπου στα 10 έως 20 mL ανά λεπτό με ροή βαρύτητας.

Εάν ο προς χορήγηση όγκος του Kymriah είναι  $\leq 20$  mL, η ενδοφλέβια ένεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος χορήγησης.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρασκευή, τη χορήγηση, τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Kymriah, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οι αντενδείξεις της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση τα κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενούς πρέπει να τηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Αυτόλογη χρήση

Το Kymriah προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Το Kymriah δεν πρέπει να χορηγείται εάν οι πληροφορίες στις ετικέτες των προϊόντων και στην ειδική συνοδευτική επισήμανση της κάθε παρτίδας δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

#### Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας

Λόγω των κινδύνων που συνδέονται με τη θεραπεία με tisagenlecleucel η έγχυση θα πρέπει να καθυστερεί εάν κάποιος ασθενής έχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω παθήσεις.

- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από προηγούμενες χημειοθεραπείες που δεν έχουν αποδράμει (ιδιαίτερα πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ή υπόταση).
- Ενεργή μη ελεγχόμενη λοίμωξη.
- Ενεργή νόσος μοσχεύματος-έναντι του ξενιστή (GVHD).
- Σημαντική κλινική επιδείνωση του φορτίου της λευχαιμίας ή ταχεία επιδείνωση του λεμφώματος μετά από λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

#### Μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα

Παρόλο που το Kymriah ελέγχεται για στειρότητα και μυκόπλασμα, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν Kymriah πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη θεραπεία και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία, εάν χρειαστεί.

### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Kymriah δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση. Αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στην Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς, η οποία πρέπει να δοθεί στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

### Ενεργή λευχαιμία ή λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με τη χρήση του Kymriah σε ασθενείς με ενεργή λευχαιμία του ΚΝΣ και ενεργό λέμφωμα του ΚΝΣ. Συνεπώς, η σχέση κινδύνου/οφέλους του Kymriah δεν έχει θεμελιωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς.

### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Μετά από την έγχυση του Kymriah έχει παρατηρηθεί συχνά σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8). Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, η ανάπτυξη του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών παρατηρήθηκε μεταξύ 1 έως 10 ημερών (διάμεσος χρόνος έναρξης 3 ημέρες) μετά από την έγχυση του Kymriah σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β κυττάρων, μεταξύ 1 και 9 ημερών (διάμεσος χρόνος έναρξης 3 ημέρες) μετά από την έγχυση του Kymriah σε ενήλικες ασθενείς με DLBCL και μεταξύ 1 έως 14 ημερών (διάμεσος χρόνος έναρξης 4 ημέρες) μετά από την έγχυση του Kymriah σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛ. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ήταν 8 ημέρες σε ασθενείς με ΟΛΛ Β κυττάρων, 7 ημέρες σε ασθενείς με DLBCL και 4 ημέρες σε ασθενείς με ΟΛ.

Στα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών μπορεί να περιλαμβάνονται υψηλός πυρετός, ρίγη, μυαλγία, αρθραλγία, ναυτία, έμετος, διάρροια, έντονη εφίδρωση, εξάνθημα, ανορεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, υπόταση, δύσπνοια, ταχύπνοια, υποξία και ταχυκαρδία. Οργανική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας της νεφρικής ανεπάρκειας και ηπατικής βλάβης που συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα ασπартικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις, επί εδάφους συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), με χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου, σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών (CLS), σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) και αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα αυτών των συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του πυρετού.

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων είναι: υψηλό φορτίο όγκου πριν από την έγχυση, μη ελεγχόμενο ή επιταχυνόμενο φορτίο όγκου μετά την λεμφολυτική χημειοθεραπεία, ενεργός λοίμωξη και πρόωμη έναρξη πυρετού ή συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών μετά την έγχυση του Kymriah. Το υψηλό καρκινικό φορτίο πριν την έγχυση του Kymriah αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών σε ενήλικες ασθενείς με DLBCL.

Πριν από τη χορήγηση του Kymriah σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β κυττάρων, πρέπει να γίνονται προσπάθειες ώστε να μειωθεί και να ελεγχθεί το φορτίο όγκου του ασθενούς.

Σε όλες τις ενδείξεις, θα πρέπει να παρέχεται η κατάλληλη προφυλακτική και θεραπευτική αγωγή για λοιμώξεις και να εξασφαλίζεται πλήρης αποδρομή τυχόν υφιστάμενων λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις ενδέχεται επίσης να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θανατηφόρου συμβάντος.

Αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με το Kymriah συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αποκλειστικά με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς και σύμφωνα με τον αλγόριθμο αντιμετώπισης του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) που παρέχεται στον Πίνακα 1. Αντι-IL-6 θεραπεία, όπως είναι η τοσιλιζουμάμπη έχει χορηγηθεί για το σχετιζόμενο με το Kymriah μέτριο ή σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή θα πρέπει να υπάρχουν στο κέντρο και να διατίθενται για χορήγηση πριν από την έγχυση του Kymriah. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε επιπλέον δόσεις τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών αντί της τοσιλιζουμάμπης.

Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγούνται σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων έκτακτης ανάγκης. Το Tisagenlecleucel συνεχίζει να εκπύσσεται και να διατηρείται μετά τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών. Οι ασθενείς με ιατρικά σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα πρότυπα της εντατικής και μέτρα όπως το ηχοκαρδιογράφημα να λαμβάνονται υπόψη. Οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) δεν συνιστώνται για την αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με το Kymriah συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

**Πίνακας 1 Αλγόριθμος αντιμετώπισης συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών**

<b>Βαρύτητα συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών</b>	<b>Συμπτωματική θεραπεία</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη</b>	<b>Κορτικοστεροειδή</b>
Ήπια συμπτώματα που απαιτούν μόνο συμπτωματική θεραπεία, π.χ. - χαμηλός πυρετός - κόπωση - ανορεξία	Αποκλείστε άλλες αιτίες (π.χ. λοίμωξη) και αντιμετωπίστε συγκεκριμένα συμπτώματα, για παράδειγμα με αντιπυρετικά, αντιεμετικά, αναλγητικά, κλπ. Εάν ο ασθενής είναι ουδετεροπενικός χορηγήστε αντιβιοτικά σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
Συμπτώματα που απαιτούν μέτρια παρέμβαση: - Υψηλός πυρετός - υποξία - ήπια υπόταση	Αντιπυρετικά, οξυγόνο, ενδοφλέβια υγρά ή/και χαμηλή δόση αγγειοσυσπαστικών σύμφωνα με τις ανάγκες. Αντιμετωπίστε τοξικότητες άλλων οργάνων σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.	Αν δεν υπάρξει βελτίωση μετά την συμπτωματική θεραπεία χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη ενδοφλέβια σε διάστημα 1 ώρας: - 8 mg/kg (max. 800 mg) αν το σωματικό βάρος είναι $\geq 30$ kg - 12 mg/kg αν το σωματικό βάρος είναι $< 30$ kg Αν δεν υπάρξει βελτίωση, επαναλάβετε κάθε 8 ώρες (μέγιστο σύνολο 4 δόσεις)*	Αν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 12-18 ωρών υπό τοσιλιζουμάμπη, χορηγήστε καθημερινά μια δόση 2 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμου) ενδοφλέβια έως ότου τα αγγειοσυσπαστικά και το οξυγόνο δεν χρειάζονται πλέον, έπειτα ελαττώστε σταδιακά*.
Συμπτώματα που απαιτούν επιθετική παρέμβαση: - υποξία που απαιτεί χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου υψηλής ροής ή - υπόταση που απαιτεί υψηλή δόση ή πολλαπλά αγγειοσυσπαστικά	Οξυγόνο υψηλής ροής Ενδοφλέβια υγρά και υψηλές δόσεις αγγειοσυσπαστικού(ών) Αντιμετωπίστε τοξικότητες άλλων οργάνων σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.		
Συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή: - Αιμοδυναμική αστάθεια παρά τα ενδοφλέβια υγρά και αγγειοσυσπαστικά - Επιδυνούμενη αναπνευστική δυσχέρεια - Ταχεία κλινική επιδείνωση	Μηχανικός αερισμός Ενδοφλέβια υγρά και υψηλές δόσεις αγγειοσυσπαστικού(ών) Αντιμετωπίστε τοξικότητες άλλων οργάνων σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.		
* Αν δεν παρουσιαστεί βελτίωση μετά την τοσιλιζουμάμπη και τα στεροειδή να εξετάζονται άλλες θεραπείες κατά των κυτταροκινών και των T κυττάρων σύμφωνα με την θεσμική πολιτική και τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες.			

Εναλλακτικές στρατηγικές για τη διαχείριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών μπορεί να εφαρμοστούν με βάση τις κατάλληλες θεσμικές ή ακαδημαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.

### Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νευρολογικά συμβάντα, και συγκεκριμένα εγκεφαλοπάθεια κατάσταση σύγχυσης ή παραλήρημα παρουσιάζονται συχνά με το Kymgiah και μπορεί να είναι σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Άλλες εκδηλώσεις περιλάμβαναν μειωμένο επίπεδο συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις, αφασία και διαταραχή ομιλίας. Η πλειοψηφία των νευρολογικών τοξικοτήτων σημειώθηκε εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymgiah και ήταν παροδικές. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των πρώτων νευρολογικών συμβάντων που εμφανίστηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την έγχυση του Kymgiah ήταν 9 ημέρες στην ΟΛΛ Β-κυττάρων, 6 ημέρες στο DLBCL και 9 ημέρες στο ΟΛ. Ο διάμεσος χρόνος έως τη αποδρομή ήταν 7 ημέρες για την ΟΛΛ Β-κυττάρων 13 ημέρες για το DLBCL και 2 ημέρες για το ΟΛ. Η εμφάνιση νευρολογικών συμβάντων μπορεί να συμβεί ταυτόχρονα με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών να ακολουθήσει την αποδρομή του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ή να παρουσιαστεί επί απουσίας συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για νευρολογικά συμβάντα. Σε περίπτωση νευρολογικών συμβάντων, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε διαδικασία διάγνωσης και διαχείριση, ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογία και σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

### Λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Οι ασθενείς με ενεργό, μη ελεγχόμενη λοίμωξη δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Kymgiah έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη. Πριν από την έγχυση του Kymgiah, η προφυλακτική αγωγή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης θα πρέπει να ακολουθεί τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες βάσει του βαθμού της προηγούμενης ανοσοκαταστολής.

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ή των θανατηφόρων λοιμώξεων, σε μερικές περιπτώσεις με καθυστερημένη έναρξη σημειώθηκαν συχνά σε ασθενείς μετά από την έγχυση του Kymgiah (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία. Ανάλογα με τις ανάγκες, θα πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικά αντιβιοτικά και θα πρέπει να εφαρμόζονται εξετάσεις παρακολούθησης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kymgiah. Οι λοιμώξεις είναι γνωστό ότι προκαλούν επιπλοκές στην πορεία και την αντιμετώπιση του ταυτόχρονου συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών. Η πιθανότητα ευκαιριακών λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις.

Μετά από την έγχυση του Kymgiah παρατηρήθηκε συχνά σε ασθενείς εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8) και μπορεί να είναι ταυτόχρονη με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, η λοίμωξη θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, υγρά, και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Σε ασθενείς οι οποίοι επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση μετά από τη θεραπεία με Kymgiah, τα προκύπτοντα χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων. Θα πρέπει να δοθεί γρήγορα προσοχή για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης σύμφωνα με την ηλικία και τις πρότυπες εξειδικευμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

### Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζουν κυτταροπενίες για αρκετές εβδομάδες μετά από την λεμφολυτική χημειοθεραπεία και την έγχυση του Kymriah και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Στην πλειονότητα των ασθενών που εμφάνισαν κυτταροπενίες κατά την ημέρα 28 μετά από τη θεραπεία με Kymriah, οι κυτταροπενίες υποχώρησαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο βαθμό εντός τριών μηνών μετά από τη θεραπεία για ασθενείς με παιδιατρική ΟΛΛ και DLBCL και εντός έξι μηνών για ασθενείς με ΟΛ. Η παρατεταμένη ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Οι παράγοντες μυελογενούς ανάπτυξης, ιδιαίτερα ο παράγοντας ανάπτυξης αποικιών μακροφάγων κοκκιοκυττάρων (GM-CSF), έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah ή μέχρι την υποχώρηση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

### Δευτερογενείς κακοήθειες

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Kymriah μπορεί να αναπτύξουν δευτερογενείς κακοήθειες ή υποτροπή του καρκίνου τους. Θα πρέπει να παρακολουθούνται ισοβίως για δευτερογενείς κακοήθειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί δευτερογενής κακοήθεια, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με την εταιρεία για να λάβετε οδηγίες για τα δείγματα του ασθενούς που θα συλλεχθούν για έλεγχο.

### Υπογαμμασφαιρiniaία

Η υπογαμμασφαιρiniaία και η αγαμμασφαιρiniaία μπορούν να σημειωθούν σε ασθενείς μετά από έγχυση του Kymriah. Τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη θεραπεία με Kymriah. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα όπως προφυλάξεις σε σχέση με τις λοιμώξεις, προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών, και θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης ανάλογα με την ηλικία και τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες.

### Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Έχει παρατηρηθεί περιστασιακά σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS), το οποίο μπορεί να είναι σοβαρό. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης συνδρόμου λύσης του όγκου (TLS), οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος ή με υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να λαμβάνουν αλλοπουρινόλη, ή εναλλακτική προφυλακτική αγωγή, πριν από την έγχυση του Kymriah. Τα σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου λύσης του όγκου (TLS) θα πρέπει να παρακολουθούνται και τα συμβάντα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες.

### Ταυτόχρονη νόσος

Ασθενείς με ιστορικό ή ενεργή διαταραχή του ΚΝΣ ή ανεπαρκή, ηπατική, πνευμονική ή καρδιακή λειτουργία αποκλείστηκαν από τις μελέτες. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανό να είναι περισσότερο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και να απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

### Προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων

Δεν συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Kymriah εντός 4 μηνών αφότου υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ΜΑΚ) εξαιτίας του πιθανού κινδύνου επιδείνωσης της νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) λόγω του Kymriah. Η λευκαφαίρεση για την παραγωγή του Kymriah θα πρέπει να διεξάγεται τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την αλλογενή ΜΑΚ.

## Ορολογικός έλεγχος

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία με την παραγωγή του Kymriah για ασθενείς με θετική δοκιμασία για HBV, HCV και HIV.

Ο έλεγχος για τους ιούς HBV, HCV και HIV πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από τη συλλογή των κυττάρων για παρασκευή. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που στοχεύουν τα Β κύτταρα, μπορεί να παρουσιαστεί επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραινοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

## Προηγούμενη αγωγή με αντι-CD19 θεραπεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Kymriah σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε προηγούμενη CD19-κετευθυνόμενη θεραπεία. Αν και έχει παρατηρηθεί δραστηριότητα του tisagenlecleucel, τα δεδομένα είναι επί του παρόντος πολύ περιορισμένα για να γίνει επαρκής εκτίμηση του προφίλ οφέλους-κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς. Το Kymriah δεν συνιστάται αν ο ασθενής έχει υποτροπιάσει με CD19-αρνητική λευχαιμία μετά από προηγούμενη αντι-CD19 θεραπεία.

## Παρεμβολή στις ιολογικές εξετάσεις

Λόγω των περιορισμένων και μικρών τμημάτων πανομοιότυπων γενετικών πληροφοριών μεταξύ του λεντικού φορέα που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του Kymriah και του HIV, ορισμένες εμπορικές δοκιμασίες εντοπισμού νουκλεϊκού οξέος HIV (NAT) μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

## Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να οφείλονται στο διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO) και την δεξτράνη 40 στο Kymriah. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης.

## Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε μητρώο για την καλύτερη κατανόηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Kymriah.

## Περιεχόμενο σε νάτριο και κάλιο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 2,43 έως 121,5 mg νατρίου σε κάθε δόση. Αυτό ισοδυναμεί με 1 έως 6% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο»

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές μελέτες αλληλεπίδρασεων φαρμάκου είτε στον παιδιατρικό είτε στον ενήλικο πληθυσμό με το tisagenlecleucel. Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη λειτουργία των T-κυττάρων δεν έχει επίσημα μελετηθεί. Η χορήγηση χαμηλών δόσεων στεροειδών σύμφωνα με τον αλγόριθμο αντιμετώπισης του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών δεν επηρεάζει την έκπτυξη και την διατήρηση των κυττάρων CAR-T. Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι διεγείρουν την λειτουργία των T-κυττάρων δεν έχει διερευνηθεί και οι επιδράσεις δεν είναι γνωστές.

## Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Kymriah δε έχει μελετηθεί. Προληπτικά, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kymriah και μέχρι την ανοσολογική αποκατάσταση μετά τη θεραπεία.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση κύησης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ικανότητα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kymriah.

Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε ασθενείς που λαμβάνουν λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να γίνει σύσταση σχετικά με την διάρκεια της αντισύλληψης μετά τη θεραπεία με Kymriah.

#### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του tisagenlecleucel σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα με το tisagenlecleucel για την αξιολόγηση της δυνατότητας πρόκλησης εμβρυϊκής βλάβης όταν αυτό χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό αν το tisagenlecleucel έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο μέσω του πλακούντα και να προκαλέσει εμβρυϊκή τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας B-κυττάρων. Το Kymriah δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Η κύηση μετά τη θεραπεία με Kymriah θα πρέπει να συζητείται με το θεράποντα ιατρό. Οι έγκυες γυναίκες, οι οποίες έχουν λάβει Kymriah μπορεί να αναπτύξουν υπογαμμασφαιριναιμία. Η εκτίμηση των επιπέδων της υπογαμμασφαιριναιμίας ενδείκνυται για τα νεογέννητα των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει θεραπεία με Kymriah.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα κύτταρα του tisagenlecleucel απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο που θηλάζει.

Μετά από τη χορήγηση του Kymriah, ο θηλασμός θα πρέπει να συζητηθεί με το θεράποντα ιατρό.

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Kymriah στη γονιμότητα. Οι επιδράσεις του Kymriah στην γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες με ζώα.

#### 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Kymriah έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης νευρολογικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της διαταραγμένης πνευματικής κατάστασης ή των επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς που λαμβάνουν Kymriah διατρέχουν κίνδυνο διαταραγμένης ή μειωμένης συνείδησης ή συντονισμού και πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων για 8 εβδομάδες μετά την έγχυση του Kymriah.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας βασίστηκε σε ένα σύνολο 424 ασθενών (με παιδιατρική και νεαρών ενήλικων ασθενών οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β-κυττάρων (ΟΛΛ), διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL) και οξώδες λέμφωμα (ΟΛ) που έλαβαν Kymriah σε τρεις πολυκεντρικές βασικές μελέτες.

##### ΟΛΛ Β-κυττάρων

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο παρουσιάστηκαν σε 212 ασθενείς που έλαβαν έγχυση με Kymriah στην βασική μελέτη CCTL019B2202 και τις υποστηρικτικές μελέτες CCTL019B2205J και CCTL019B2001X.

Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (75%), οι λοιμώξεις (70%), η υπογαμμασφαιριναιμία (49%), η πυρεξία (43%) και η μειωμένη όρεξη (28%).

Οι συχνότερες αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες ήταν τα μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (100%), τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (99%) τα μειωμένα επίπεδα ουδετερόφιλων (98%) τα μειωμένα επίπεδα λεμφοκυττάρων (98%), τα μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων (95%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 86% των ασθενών. Η συχνότερη μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 και 4 ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (37%).

Οι συχνότερες αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 3 και 4 ήταν τα μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (97%), μειωμένα επίπεδα λεμφοκυττάρων (94%), τα μειωμένα επίπεδα ουδετερόφιλων (96%), τα μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων (70%), και τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (46%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 παρατηρούνταν συχνότερα εντός των αρχικών 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση (78% των ασθενών) συγκριτικά με το διάστημα των επόμενων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση (49% των ασθενών).

##### DLBCL

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο παρουσιάστηκαν σε 115 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν έγχυση με το Kymriah σε μία παγκόσμια πολυκεντρική διεθνή μελέτη, δηλ., στην εν εξελίξει βασική κλινική μελέτη CCTL019C2201.

Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (57%), οι λοιμώξεις (58%) η πυρεξία (35%), η διάρροια (31%), η ναυτία (29%), η κόπωση (27%) και η υπόταση (25%).

Οι συχνότερες αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες ήταν τα μειωμένα επίπεδα λεμφοκυττάρων (100%), τα μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (99%), μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (99%) τα μειωμένα επίπεδα ουδετερόφιλων (97%) και τα μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων (95%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 88% των ασθενών. Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 ήταν οι λοιμώξεις (34%) και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (23%).

Οι συχνότερες (>25%) αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 3 και 4 ήταν ο μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (95%), ο μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (82%), ο μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (78%), τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (59%) και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (56%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκαν συχνότερα εντός των αρχικών 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση (82%) συγκριτικά με το διάστημα των επόμενων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση (48%).

#### ΟΔ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο ήταν χαρακτηριστικές σε 97 ασθενείς που έλαβαν έγχυση με Kymriah σε μια παγκόσμια πολυκεντρική διεθνή μελέτη, δηλ. την εν εξελίξει βασική μελέτη CCTL019E2202.

Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (>25%) ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (50%), οι λοιμώξεις (50%) και η κεφαλαλγία (26%).

Οι συχνότερες αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες ήταν τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (94%), ο μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (92%), ο μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (91%) και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (89%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 75% των ασθενών. Η συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 ήταν οι λοιμώξεις (16%).

Οι συχνότερες (>25%) αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 3 και 4 ήταν ο μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (87%), ο μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (74%), ο μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (71%), ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (26%) και τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (25%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκαν συχνότερα εντός των αρχικών 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση (70%) συγκριτικά με το διάστημα των επόμενων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση (40%).

#### Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο εντοπίστηκαν σε 79,115 και 97 ασθενείς στις εν εξελίξει πολυκεντρικές βασικές μελέτες (CCTL019B2202, CCTL019C2201 και CCTL019E2202), όπως επίσης 64 και 69 ασθενείς στις υποστηρικτικές μελέτες (CCTL019B2205J και CCTL019B2001X). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές τις κλινικές μελέτες (Πίνακας 2) παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Μέσα σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες με τη χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις<sup>1)</sup></b>	
Πολύ συχνές:	Λοιμώξεις - μη προσδιορισμένο παθογόνο, ιογενείς λοιμώξεις, βακτηριακές λοιμώξεις
Συχνές:	Μυκητιασικές λοιμώξεις
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία
Συχνές:	Λευκοπενία, πανκυτταροπενία, διαταραχές της πήξης, λεμφοπενία
Όχι συχνές:	Απλασία Β-κυττάρων
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, υπογαμμασφαιριναιμία <sup>2)</sup>
Συχνές:	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή <sup>3)</sup> , αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία
Συχνές:	Υπομαγνησιαίμια, υπολευκωματιναιμία <sup>4)</sup> , υπεργλυκαιμία, υπονατρίαμια, υπερουριχαιμία <sup>5)</sup> , υπερασβιαστιαίμια, σύνδρομο λύσης όγκου, υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία <sup>6)</sup> , υπερνατρίαμια, υπερφερριτιναιμία <sup>7)</sup> , υπασβεστιαίμια
Όχι συχνές:	Υπερμαγνησιαίμια
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Άγχος, παραλήρημα <sup>8)</sup> , διαταραχή ύπνου <sup>9)</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία <sup>10)</sup> , εγκεφαλοπάθεια <sup>11)</sup>
Συχνές:	Ζάλη <sup>12)</sup> , περιφερική νευροπάθεια <sup>13)</sup> , τρόμος <sup>14)</sup> , κινητική δυσλειτουργία <sup>15)</sup> , επιληπτικές κρίσεις <sup>16)</sup> , διαταραχές λόγου <sup>17)</sup> , νευραλγία <sup>18)</sup>
Όχι συχνές:	Ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο, αταξία <sup>19)</sup> , σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα**
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Οπτική διαταραχή <sup>20)</sup>
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές:	Ταχυκαρδία <sup>21)</sup>
Συχνές:	Καρδιακή ανεπάρκεια <sup>22)</sup> , καρδιακή ανακοπή, κολλική μαρμαρυγή
Όχι συχνές:	Κοιλιακές έκτακτες συστολές
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές:	Αιμορραγία <sup>23)</sup> υπόταση <sup>24)</sup> , υπέρταση
Συχνές:	Θρόμβωση <sup>25)</sup> , σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών
Όχι συχνές:	Έξαψη
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Πολύ συχνές:	Βήχας <sup>26)</sup> , δύσπνοια <sup>27)</sup> , υποξία
Συχνές:	Στοματοφαρυγγικό άλγος <sup>28)</sup> , πνευμονικό οίδημα <sup>29)</sup> , ρινική συμφόρηση, πλευριτική συλλογή, ταχύπνοια
Όχι συχνές:	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διήθηση πνεύμονα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος <sup>30)</sup>
Συχνές:	Στοματίτιδα, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, ασκίτης
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα <sup>31)</sup>
Συχνές:	Κνησμός, ερύθημα, υπερίδρωση, νυχτερινές επιδρώσεις
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος <sup>32)</sup>
Συχνές:	Μυαλγία

<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Πολύ συχνές:	Οξεία νεφρική βλάβη <sup>33)</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Πυρεξία, κόπωση <sup>34)</sup> , οίδημα <sup>35)</sup> , πόνος <sup>36)</sup>
Συχνές:	Γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων, ρίγη
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος*, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος*, αιμοσφαιρίνη μειωμένη*, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος*, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος*, ηπατικά ένζυμα αυξημένα <sup>37)</sup>
Συχνές:	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, σωματικό βάρος μειωμένο, ινωδογόνο αίματος μειωμένο, αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση, D- διμερή του ινώδους αυξημένα, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος
1)	Οι λοιμώξεις και οι παρασιτώσεις που παρουσιάζονται αντικατοπτρίζουν υψηλού επιπέδου ομαδικούς όρους.
2)	Η υπογαμμασφαιριναιμία περιλαμβάνει τα μειωμένα επίπεδα αίματος ανοσοσφαιρίνης A, τα μειωμένα επίπεδα αίματος ανοσοσφαιρίνης G, τα μειωμένα επίπεδα αίματος ανοσοσφαιρίνης M, την υπογαμμασφαιριναιμία, την ανοσοανεπάρκεια, την κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια και μειωμένες ανοσοσφαιρίνες.
3)	Η νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD) περιλαμβάνει GvHD, GvHD στην γαστρεντερική οδό, GvHD στο δέρμα.
4)	Η υπολευκωματιναιμία περιλαμβάνει λευκωματίνη αίματος μειωμένη, υπολευκωματιναιμία.
5)	Η υπερουριχαιμία περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, υπερουριχαιμία.
6)	Η υπερρφωσφαταιμία περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα, υπερφωσφαταιμία.
7)	Η υπερσιδηραιμία περιλαμβάνει την υπερσιδηραιμία και την αυξημένη φερριτίνη ορού.
8)	Το παραλήρημα περιλαμβάνει τη διέγερση, το παραλήρημα, τις παραισθήσεις, τις οπτικές παραισθήσεις, την ευερεθιστότητα, και την ανησυχία.
9)	Οι διαταραχές του ύπνου περιλαμβάνουν, την απνία, τους εφιάλτες και τις διαταραχές ύπνου.
10)	Η κεφαλαλγία περιλαμβάνει την κεφαλαλγία και την ημικρανία.
11)	Η εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει τον αυτοματισμό, τη νοητική διαταραχή, τη συγχυτική κατάσταση, το μειωμένο επίπεδο συνείδησης, τη διαταραχή της προσοχής, την εγκεφαλοπάθεια, το λήθαργο, τις διαταραχές της μνήμης, τις αλλαγές στην πνευματική κατάσταση, τη μεταβολική εγκεφαλοπάθεια, την υπνηλία και τη μη φυσιολογική σκέψη. Η εγκεφαλοπάθεια είναι κυρίαρχο χαρακτηριστικό του συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS), μαζί με άλλα συμπτώματα.
12)	Η ζάλη περιλαμβάνει την ζάλη την προσυγκοπή και την συγκοπή.
13)	Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει την δυσαισθησία, την υπεραίσθησία, την υπαισθησία, την περιφερική νευροπάθεια, την παραισθησία, και την περιφερική αισθητική νευροπάθεια.
14)	Ο τρόμος περιλαμβάνει την δυσκινησία και τον τρόμο.
15)	Η κινητική δυσλειτουργία περιλαμβάνει τους μυϊκούς σπασμούς, τις μυϊκές δεσμιδώσεις, τον μυόκλωνο και την μυοπάθεια.
16)	Η επιληπτική κρίση περιλαμβάνει την γενικευμένη τονικοκλωνική επιληπτική κρίση την επιληπτική κρίση, και το status epilepticus.
17)	Οι διαταραχές του λόγου περιλαμβάνουν την αφασία, την δυσαρθρία και τις διαταραχές του λόγου.
18)	Η νευραλγία περιλαμβάνει την νευραλγία και την ισχιαλγία.
19)	Η αταξία περιλαμβάνει την αταξία και τη δυσμετρία.
20)	Η οπτική δυσλειτουργία περιλαμβάνει την θόλωση της όρασης και την οπτική δυσλειτουργία.
21)	Η ταχυκαρδία περιλαμβάνει φλεβοκομβική ταχυκαρδία την υπερκοιλιακή ταχυκαρδία την ταχυκαρδία.
22)	Η καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει την καρδιακή ανεπάρκεια, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, και την δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας.

- 23) Η αιμορραγία περιλαμβάνει την αιμορραγία του πρωκτού, τη φλύκταινα με αιματηρό υγρό, την παρουσία αίματος στα ούρα, την αιμορραγία της θέσης του καθετήρα, την εγκεφαλική αιμορραγία, την αιμορραγία του επιπεφυκότα, τον μώλωπα, την αιμορραγική κυστίτιδα, την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, την αιμορραγία έλκους του δωδεκαδακτύλου, την εκχύμωση, την επίσταξη, τον οφθαλμικό μώλωπα, την αιμορραγία του γαστρεντερικού, την ουλορραγία, τον αίμαρθρο, την αιματέμεση, την αιματοχεσία, το αιμάτωμα, την αιματοουρία, την αιμόπτυση, την μηνορραγία, το αιμάτωμα της θέσης ένεσης, την αιμορραγία μεταξύ δύο εμμήνων ρήσεων, την αιμορραγία του παχέος εντέρου, την αιμορραγία των χειλέων, την μέλαινα, την αιμορραγία του στόματος, την αιμορραγία των βλεννογόνων, τη φλύκταινα με αιματηρό υγρό στο στόμα, το περικογχικό αιμάτωμα, το περιτοναϊκό αιμάτωμα, τις πετέχειες, την φαρυγγική αιμορραγία, την αιμορραγία μετά από επέμβαση, την πνευμονική αιμορραγία, την πορφύρα, την αιμορραγία του ορθού, την αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, την αιμορραγία στη θέση στομίας, το υποδόριο αιμάτωμα, το υποσκληρίδιο αιμάτωμα, την υποσκληρίδιο αιμορραγία, την αιμορραγία των οδοντικών φατνίων, την αιμορραγία της τραχείας, το μετατραυματικό αιμάτωμα, την αιμορραγία του όγκου, την αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού και την κολπική αιμορραγία.
- 24) Η υπόταση περιλαμβάνει την υπόταση και την ορθοστατική υπόταση.
- 25) Η θρόμβωση περιλαμβάνει την θρόμβωση των εν τω βάθι φλεβών την εμβολή, την πνευμονική εμβολή, την θρόμβωση, την θρόμβωση της κοίλης φλέβας και την φλεβική θρόμβωση.
- 26) Ο βήχας περιλαμβάνει τον βήχα τον παραγωγικό βήχα και το σύνδρομο βήχα των άνω αεραγωγών.
- 27) Η δύσπνοια περιλαμβάνει την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, τη δύσπνοια, τη δύσπνοια μετά από κόπωση, την αναπνευστική δυσχέρεια και την αναπνευστική ανεπάρκεια.
- 28) Το στοματοφαρυγγικό άλγος περιλαμβάνει το στοματικό άλγος και το στοματοφαρυγγικό άλγος.
- 29) Το πνευμονικό οίδημα περιλαμβάνει το οξύ πνευμονικό οίδημα και το πνευμονικό οίδημα.
- 30) Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει την κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος της άνω κοιλιακής χώρας και το γαστρεντερικό άλγος.
- 31) Το εξάνθημα περιλαμβάνει την δερματίτιδα, την δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, την δερματίτιδα εξ επαφής, το εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα και το κνησμώδες εξάνθημα.
- 32) Ο μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον πόνο στα οστά, τον πόνο στα πλευρά, τον μυοσκελετικό πόνο στο στήθος, τον μυοσκελετικό πόνο, τον αυχενικό πόνο, τον μη καρδιακό πόνο στο στήθος.
- 33) Η οξεία νεφρική βλάβη περιλαμβάνει την οξεία νεφρική βλάβη, την ανουρία, την αζωθαιμία, την μη φυσιολογική κρεατινίνη αίματος, την αυξημένη κρεατινίνη αίματος, την αυξημένη ουρία αίματος, την νεφρική ανεπάρκεια, την νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία και την νεφρική σωληναριακή νέκρωση.
- 34) Η κόπωση περιλαμβάνει την κόπωση και την εξασθένιση.
- 35) Το οίδημα περιλαμβάνει το οίδημα προσώπου, την κατακράτηση υγρών, το γενικευμένο οίδημα, την υπερογκαιμία, το εντοπισμένο οίδημα, το περικογχικό οίδημα, και το περιφερικό οίδημα.
- 36) Ο πόνος περιλαμβάνει τον πόνο και τον πόνο στα άκρα.
- 37) Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα περιλαμβάνουν την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, την αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα, τις αυξημένες τρανσαμινάσες.
- \* Η συχνότητά βασίζεται σε εργαστηριακές τιμές. Οι ασθενείς προσμετρώνται μόνο για τον χειρότερο βαθμό που παρατηρείται μετά την αρχική εκτίμηση.
- \*\* Η συντομογραφία είναι ICANS. Τα συμπτώματα ή σημεία μπορεί να είναι προοδευτικά και μπορεί να περιλαμβάνουν αφασία, αλλοιωμένα επίπεδα συνείδησης, βλάβη γνωσιακών ικανοτήτων, κινητική αδυναμία, σπασμούς και εγγεφαλικό οίδημα.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων (N=212), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών αναφέρθηκε στο 75% των ασθενών (37% με Βαθμού 3 ή 4, 0,5% [1 ασθενής] με θανατηφόρα κατάληξη).

Στην εν εξελίξει κλινική μελέτη στο DLBCL (N=115), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών αναφέρθηκε στο 57% των ασθενών (23% με Βαθμού 3 ή 4).

Στην εν εξελίξει κλινική μελέτη στο ΟΛ (N=97), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών αναφέρθηκε στο 50% των ασθενών (δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 3 ή 4).

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ταξινομήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Penn στις μελέτες της ΟΛΛ Β-κυττάρων σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και του DLBCL ως εξής:  
Βαθμός 1: ήπιες αντιδράσεις, αντιδράσεις που απαιτούν υποστηρικτική φροντίδα. Βαθμός 2: μέτριες αντιδράσεις, αντιδράσεις που απαιτούν ενδοφλέβιες θεραπείες. Βαθμός 3: σοβαρές αντιδράσεις, αντιδράσεις που απαιτούν χαμηλές δόσεις αγγειοσυσπαστικών ή συμπληρωματικό οξυγόνο. Βαθμός 4: αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή, εκείνες που απαιτούν υψηλές δόσεις αγγειοσυσπαστικών ή διασωλήνωση. Βαθμός 5: θάνατος.

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ταξινομήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Lee στην μελέτη του ΟΛ ως εξής: Βαθμός 1: ήπια γενικά συμπτώματα που απαιτούν συμπτωματική θεραπεία. Βαθμός 2: συμπτώματα που απαιτούν μέτρια παρέμβαση όπως συμπλήρωμα με οξυγόνο χαμηλής ροής ή χαμηλή δόση αγγειοσυσπαστικών. Βαθμός 3: Συμπτώματα που απαιτούν επιθετική παρέμβαση όπως συμπλήρωμα οξυγόνου υψηλής ροής και υψηλή δόση αγγειοσυσπαστικών. Βαθμός 4: συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή που απαιτούν διασωλήνωση. Βαθμός 5: θάνατος.

Για την κλινική αντιμετώπιση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1.

### Λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Σε ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων μετά από την έγχυση του Kymriah σοβαρές λοιμώξεις (Βαθμού 3 και μεγαλύτερου), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, ή θανατηφόρες, σημειώθηκαν στο 36% των ασθενών. Η συνολική επίπτωση (όλων των βαθμών) ήταν 70% (μη προσδιορισμένες 55%, ιογενείς 31%, βακτηριακές 24% και μυκητιασικές 12%) (βλ. παράγραφο 4.4). Το 41% των ασθενών βίωσε λοίμωξη οποιουδήποτε τύπου εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah.

Σε ασθενείς με DLBCL, σοβαρές λοιμώξεις (Βαθμού 3 και μεγαλύτερου), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, ή θανατηφόρες, σημειώθηκαν στο 48% των ασθενών. Η συνολική επίπτωση (όλων των βαθμών) ήταν 58% (μη προσδιορισμένες 48%, βακτηριακές 15%, μυκητιασικές 11% και ιογενείς 11%), (βλ. παράγραφο 4.4). Το 37% των ασθενών βίωσε μία λοίμωξη οποιουδήποτε τύπου εντός 8 εβδομάδων.

Σε ασθενείς με ΟΛ, σοβαρές λοιμώξεις (Βαθμού 3 ή 4), σημειώθηκαν στο 16% των ασθενών. Η συνολική επίπτωση (όλων των βαθμών) ήταν 50% (μη προσδιορισμένες 36%, ιογενείς 17%, βακτηριακές 6%, και μυκητιασικές 2%), (βλ. παράγραφο 4.4). Το 19% των ασθενών βίωσε μία λοίμωξη οποιουδήποτε τύπου εντός 8 εβδομάδων.

Σοβαρή εμπύρετη ουδετεροπενία (Βαθμού 3 ή 4) παρατηρήθηκε στο 26% των παιδιατρικών και νεαρών ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ Β-κυττάρων, στο 17% των ασθενών με DLBCL και στο 12% των ασθενών με ΟΛ. Βλέπε παράγραφο 4.4 για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας πριν και μετά από την έγχυση του Kymriah.

### Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι κυτταροπενίες είναι πολύ συχνές με βάση προηγούμενες χημειοθεραπείες και τη θεραπεία με Kymriah.

Όλοι οι παιδιατρικοί και νεαροί ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, είχαν κυτταροπενία Βαθμού 3 ή 4 σε κάποια χρονική στιγμή μετά την έγχυση του Kymriah. Οι κυτταροπενίες βαθμού 3 και 4 που δεν είχαν αποδράμει έως τη μέρα 28 μετά την έγχυση του Kymriah βάσει των εργαστηριακών ευρημάτων, περιελάμβαναν μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (50%), ουδετερόφιλων (56%), λεμφοκυττάρων (43%) και θρομβοκυττάρων (32%) και μειωμένη αιμοσφαιρίνη (11%).

Όλοι οι ενήλικες ασθενείς με DLBCL, είχαν κυτταροπενίες Βαθμού 3 και 4 σε κάποια χρονική στιγμή μετά την έγχυση του Kymriah. Οι κυτταροπενίες βαθμού 3 και 4 που δεν είχαν αποδράμει έως τη μέρα 28 αναφέρθηκαν βάσει των εργαστηριακών ευρημάτων, περιελάμβαναν μειωμένο αριθμό θρομβοκυττάρων (39%), λεμφοκυττάρων (29%), ουδετερόφιλων (25%) και λευκών αιμοσφαιρίων (21%) και μειωμένη αιμοσφαιρίνη (14%).

Σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛ, που είχαν κυτταροπενίες Βαθμού 3 και 4 σε κάποια χρονική στιγμή μετά την έγχυση του Kymriah. Οι κυτταροπενίες βαθμού 3 και 4 που δεν είχαν αποδράμει έως τη μέρα 28 βάσει των εργαστηριακών ευρημάτων, περιλάμβαναν μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων (23%), θρομβοκυττάρων (17%), ουδετερόφιλων (16%) λευκών αιμοσφαιρίων (13%) και μειωμένη αιμοσφαιρίνη (3%).

#### Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πλειοψηφία των νευροτοξικών συμβαμάτων σημειώθηκε εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah και αφορούσε παροδικά συμβάντα.

Σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, σοβαρές νευρολογικές ανεπιθυνητες ενέργειες περιλαμβανομένων εκδηλώσεων εγκεφαλοπάθειας ή/και παραλήρημα παρουσιάστηκαν στο 32% των ασθενών (το 10% ήταν Βαθμού 3 ή 4) σε διάστημα εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah. Σε ασθενείς με DLBCL, εκδηλώσεις εγκεφαλοπάθειας ή/και παραλήρημα παρουσιάστηκαν στο 20% των ασθενών (το 11% ήταν Βαθμού 3 ή 4) εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah. Σε ασθενείς με ΟΛ αυτές παρουσιάστηκαν στο 9% των ασθενών (1% Βαθμού 3 ή 4) εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah. Μεταξύ των νευροτοξικών περιστατικών σε ασθενείς με ΟΛ το σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενη με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS) παρουσιάστηκε στο 4% των ασθενών (1% Βαθμού 3 or 4), όλα εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah.

#### Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία αναφέρθηκε στο 49% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kymriah για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ, το 17% των ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL και το 17% των ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΟΛ.

Οι έγκυες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Kymriah μπορεί να έχουν υπογαμμασφαιριναιμία. Τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να αξιολογούνται στα νεογνά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kymriah.

#### Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες η χυμική ανοσογονικότητα του tisagenlecleucel μετρήθηκε μέσω προσδιορισμού των αντι-μυϊκών CAR19 αντισωμάτων (αντι-mCAR19) στον ορό πριν και μετά από τη χορήγηση. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντι-mCAR19 πριν από τη χορήγηση σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ, (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), ενήλικες ασθενείς με DLBCL (C2201, 93,9%) και ενήλικες ασθενείς με ΟΛ (E2202, 66,0%).

Επαγόμενα από τη θεραπεία αντι-mCAR19 αντισώματα βρέθηκαν στο 40,5% των παιδιατρικών και νεαρών ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ (B2202), το 8,7% των ενηλίκων ασθενών με DLBCL και το 28,7% των ενηλίκων ασθενών με ΟΛ. Τα προϋπάρχοντα και επαγόμενα από την θεραπεία αντισώματα δεν συσχετίστηκαν με την επίδραση στην κλινική ανταπόκριση ούτε επηρέασαν την έκπτυξη και τη διατήρηση του tisagenlecleucel. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η παρουσία προϋπάρχοντων και επαγομένων από τη θεραπεία αντι mCAR19 αντισωμάτων επηρεάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Kymriah.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις ανοσογονικότητας T-κυττάρων σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL και σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛ.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του tisagenlecleucel σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων ηλικίας από 3 ετών και άνω αξιολογήθηκε σε 212 ασθενείς στη βασική μελέτη B2202 και τις υποστηρικτικές μελέτες B2205J και B2001X στις οποίες η πλειοψηφία των ασθενών (81%) ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών (65/79 στη B2202, 54/64 στη B2205J και 52/69 στη B2001X). Η συχνότητα το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς αντικατοπτρίζονται στη «Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας» και στον Πίνακα 2 παραπάνω.

Η ασφάλεια του tisagenlecleucel στους παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων ηλικίας κάτω των 3 ετών αξιολογήθηκε στη μελέτη παρατήρησης B2401 (n=43) όπου η συνολική εμπειρία ασφαλείας ήταν γενικά σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του tisagenlecleucel.

### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προκύψει από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με το Kymriah μέσω αυθόρμητων αναφορών, από τη βιβλιογραφία, τα προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης και από κλινικές μελέτες διαφορετικές από τις παγκόσμιες εγκριτικές μελέτες. Λόγω του ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν εθελοντικά από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους δεν είναι πάντα δυνατή η εκτίμηση της της συχνότητάς τους ή η απόδειξη αιτιολογικής σχέσης με την έκθεση στο tisagenlecleucel.

Μη γνωστή συχνότητα: Αναφυλακτική αντίδραση. Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, νευροτοξικότητα.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί υπερδοσολογία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο δυνητικός κίνδυνος είναι η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης CRS συμπεριλαμβανομένου του σοβαρού CRS. Για στενή παρακολούθηση, βλ. παράγραφο 4.2. Για συμπτώματα και αντιμετώπιση του CRS, βλ. παράγραφο 4.4.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XL04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το tisagenlecleucel είναι μία αυτόλογη, ανοσοκυτταρική, αντικαρκινική θεραπεία που περιλαμβάνει επαναπρογραμματισμό των Τ κυττάρων του ίδιου του ασθενούς με ένα διαγονίδιο που κωδικοποιεί έναν χμιαϊκό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) για τον εντοπισμό και την εξάλειψη των κυττάρων που εκφράζουν CD19. Ο υποδοχέας CAR αποτελείται από ένα τμήμα αντισώματος μίας αλύσου μύδς που αναγνωρίζει το CD19 και συντήκεται σε ενδοκυττάρειες περιοχές σηματοδότησης από 4-1BB (CD137) και CD3 ζήτα. Η συνιστώσα CD3 ζήτα είναι κρίσιμη για την έναρξη της ενεργοποίησης των Τ-κυττάρων και της αντικαρκινικής δραστηριότητας, ενώ η 4-1BB ενισχύει την έκπτυξη και τη διατήρηση του tisagenlecleucel. Κατά τη δέσμευση στα κύτταρα που εκφράζουν CD19, η πρωτεΐνη CAR μεταδίδει ένα σήμα προάγοντας την εξάπλωση των Τ-κυττάρων, και τη διατήρηση του tisagenlecleucel.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Kymriah σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς ηλικίας έως και 25 ετών, με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική (r/r) ΟΛΛ Β-κυττάρων αξιολογήθηκε σε σύνολο 203 ασθενών σε μία βασική (B2202, N=79)) και δύο υποστηρικτικές (B2205J, N=64 και B2101J, N=60) ανοιχτές φάσης I/II μελέτες ενός σκέλους. Για όλους τους ασθενείς συνελέγησαν προϊόντα λευκαφαίρεσης τα οποία κρυσυντηρήθηκαν πριν ή κατά τη διάρκεια της ένταξης στη μελέτη.

Η βασική μελέτη B2202 (ELIANA) είναι μία πολυκεντρική, ενός σκέλους φάσης II μελέτη σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων. Από τους 97 ασθενείς που εντάχθηκαν στην κύρια κοορτή, οι 79 έλαβαν έγχυση με Kymriah. Για 8 ασθενείς (8%) το Kymriah δεν μπόρεσε να παρασκευαστεί. οι λόγοι για τη διακοπή πριν από την έγχυση του Kymriah περιλάμβαναν θάνατο (n=7, 7%) ή ανεπιθύμητες ενέργειες (n=3, 3%) κατά τη διάρκεια της αναμονής της παραγωγής του Kymriah στην κλινική μελέτη. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης που ορίζεται ως ο χρόνος από την έγχυση του Kymriah έως την ημερομηνία ολοκλήρωσης ή διακοπής της παρακολούθησης πριν από την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων ήταν 28,5 μήνες (εύρος: 0,4-65,5). Ο διάμεσος χρόνος από την έγχυση του Kymriah έως την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων ήταν 79.4 μήνες (εύρος: 59,7-90,3).

Οι βασικές πληροφορίες κατά την έναρξη της μελέτης για τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη και που έλαβαν έγχυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η πλειοψηφία των ασθενών (69/79, 87%) έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης ενόσω ανέμεναν το Kymriah. Συνολικά 76 από τους 79 ασθενείς (96%), οι οποίοι έλαβαν έγχυση με Kymriah έλαβαν επίσης λεμφολυτική χημειοθεραπεία μετά από την ένταξη και πριν από την έγχυση της εφάπαξ δόσης του Kymriah (βλ. παράγραφο 4.2 για την προϋπόθεση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας).

**Πίνακας 3 Μελέτη B2202: Πληροφορίες για τον συνολικά πληθυσμό ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη και ασθενών που έλαβαν έγχυση κατά την έναρξη της μελέτης**

	<b>Εντάχθηκαν N=97 n (%)</b>	<b>Έλαβαν έγχυση N=79 n (%)</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
Μέση (σταθερή απόκλιση)	12,0 (5,48)	12,0 (5,38)
Διάμεση (ελάχιστη – μέγιστη)	11,0 (3 – 27)	11,0 (3 – 24)
<b>Ηλικιακή κατηγορία (έτη) - n (%)</b>		
<10 έτη	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 έτη και <18 έτη	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 έτη	17 (17,5)	14 (17,7)
<b>Φύλο - n (%)</b>		
Αρένες	54 (55,7)	45 (57,0)
Θήλειες	43 (44,3)	34 (43)
<b>Κατάσταση νόσου - n (%)</b>		
Πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος <sup>1</sup>	8 (8,2)	6 (7,6)
Υποτροπιάζουσα νόσος <sup>2</sup>	89 (91,8)	73 (92,4)
<b>Προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων - 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> Πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος: Δεν είχε ποτέ πριν από τη μελέτη πλήρη μορφολογική ύφεση (CR).		
<sup>2</sup> Υποτροπιάζουσα νόσος: είχε τουλάχιστον μία υποτροπή πριν από τη μελέτη		

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε μέσω του κύριου καταληκτικού σημείου του συνολικού ποσοστού ύφεσης (ORR), το οποίο περιλαμβάνει τη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση ως πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ατελή ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος (CRi) εντός 3 μηνών μετά από την έγχυση, όπως προσδιορίζεται από την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Εξέτασης (IRC), καθώς και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων περιλαμβανομένων της διάρκειας της ύφεσης (DOR) και του ποσοστού των ασθενών που πέτυχε CR ή CRi με ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) <0,01% με κυτταρομετρία ροής (MRD-αρνητικοί). Βλέπε Πίνακα 4 για τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από την εν λόγω μελέτη. Το ORR ήταν συνεπές για όλες τις υποομάδες. Οκτώ ασθενείς (10,1%), οι οποίοι πέτυχαν CR/CRi μετά από την έγχυση του Kymriah υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων ενόσω βρίσκονταν σε φάση ύφεσης εκ των οποίων 6 (7,6%) προχώρησαν σε μεταμόσχευση εντός των πρώτων 6 μηνών μετά την έγχυση και ενόσω βρίσκονταν σε φάση ύφεσης. Το Kymriah χορηγήθηκε σε ένα διαπιστευμένο για το Kymriah κέντρο θεραπείας με τους ασθενείς να είναι είτε εξωτερικοί είτε νοσηλευόμενοι.

**Πίνακας 4 Μελέτη B2202: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β-κυττάρων (ΟΛΛ)**

Κύριο καταληκτικό σημείο	Ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη N=97	Ασθενείς που έλαβαν έγχυση N=79
<b>Συνολικό ποσοστό ύφεσης (ORR), σε διάστημα 3 μηνών<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95% ΔΕ	<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>Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
CR ή CRi με MRD-αρνητικό μυελό των οστών <sup>5,6</sup> , n (%) 95% ΔΕ	64 (66,0) (55,7, 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6, 89,0) p<0,0001
<b>Διάρκεια ύφεσης (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=66</b>	<b>N=66</b>
% πιθανότητας ελεύθερης συμβάματος στους 12 μήνες	67,4	67,4
% πιθανότητας ελεύθερης συμβάματος στους 30 μήνες	56,2	56,2
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	46,8 (17,8, NE <sup>9</sup> )	46,8 (17,8, NE)
<b>Άλλο δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>	<b>N=97</b>	<b>N=79</b>
Συνολική επιβίωση (OS) <sup>8</sup>		
% πιθανότητας επιβίωσης στους 36 μήνες	52,8	63,5
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% CI)	47,9 (19,4, NE)	Δεν επετεύχθη (45,6, NE)
<p><sup>1</sup> Απαιτεί τη διατήρηση της κατάστασης ύφεσης για τουλάχιστον 28 ημέρες χωρίς κλινικά στοιχεία υποτροπής.</p> <p><sup>2</sup> Ονομαστική μονόπλευρη ακριβής τιμή p βάσει της μηδενικής υπόθεσης (H0): ORR ≤20% έναντι της υπόθεσης Ha: ORR &gt;20%</p> <p><sup>3</sup> Το CR (πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως &lt;5% βλάστες στο μυελό των οστών. Οι κυκλοφορούντες βλάστες στο αίμα θα πρέπει να είναι &lt;1%, χωρίς στοιχεία εξωμυελικής νόσου, και πλήρη ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια &gt;100.000/μL και απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] &gt;1.000/μL) χωρίς μετάγγιση αίματος.</p> <p><sup>4</sup> Το CRi (πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος) ορίστηκε ως &lt;5% βλαστών στο μυελό των οστών, Οι κυκλοφορούντες βλάστες στο αίμα πρέπει να είναι &lt;1%, χωρίς στοιχεία εξωμυελικής νόσου, και χωρίς πλήρη ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος του περιφερικού αίματος με ή χωρίς μετάγγιση αίματος.</p> <p><sup>5</sup> Το MRD-αρνητικό (ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος) ορίστηκε ως MRD μέσω κυτταρομετρίας ροής &lt;0,01%.</p> <p><sup>6</sup> Ονομαστική μονόπλευρη ακριβής τιμή p βάσει της μηδενικής υπόθεσης: Ποσοστό MRD-αρνητικής ύφεσης ≤15% έναντι της υπόθεσης Ha: &gt;15%.</p> <p><sup>7</sup> Το DOR ορίστηκε ως ο χρόνος από την εμφάνιση CR ή CRi έως την υποτροπή ή το θάνατο λόγω υποκείμενης ένδειξης, όποιο από τα δύο συνέβη νωρίτερα (N=66). Ένας ασθενής πέτυχε ύφεση μετά τον μήνα 3.</p> <p><sup>8</sup> Το OS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία έγχυσης του Kymriah έως την ημερομηνία θανάτου λόγω οποιασδήποτε αιτίας για τους ασθενείς που έλαβαν έγχυση και από την ημερομηνία ένταξης στη μελέτη έως την ημερομηνία θανάτου λόγω οποιασδήποτε αιτίας για τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη</p> <p><sup>9</sup> Μη εκτιμήσιμο</p>		

Η υποστηρικτική μελέτη B2205J (ENSIGN) ήταν μία πολυκεντρική ενός σκέλους φάσης II μελέτη σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων. Η μελέτη είχε παρόμοιο σχεδιασμό μελέτης και ενέταξε συγκρίσιμους πληθυσμούς με την κύρια μελέτη B2202. Η κύρια διαφορά μεταξύ των δύο μελετών ήταν ο ορισμός του κύριου καταληκτικού σημείου για την αποτελεσματικότητα ORR, το οποίο μετρήθηκε εντός 6 μηνών από την έγχυση Kymriah στην μελέτη B2205J σε σύγκριση με τους 3 μήνες στην κύρια μελέτη. Από τους 75 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 64 έλαβαν έγχυση Kymriah, για 5 ασθενείς (6,7%), το Kymriah δεν μπόρεσε να παρασκευαστεί και 6 ασθενείς (8,0%) απεβίωσαν κατά την αναμονή για την παρασκευή του Kymriah στην κλινική μελέτη. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης που ορίζεται ως ο χρόνος από την έγχυση Kymriah έως την ημερομηνία ολοκλήρωσης ή διακοπής της παρακολούθησης πριν από την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων στη τελική ανάλυση ήταν 12,2 μήνες (εύρος: 0,4-49,3). Ο διάμεσος χρόνος από την έγχυση Kymriah έως την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων ήταν 31,7 μήνες (εύρος: 17,6-56,0).

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν έγχυση, η διάμεση ηλικία ήταν 12,5 χρόνια, (εύρος 3 έως 25), 34 (53,1%) ήταν θήλεις και 30 (46,9%) ήταν άρρενες, το 10,9% είχε πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο, το 89,1% είχε υποτροπιάζουσα νόσο και το 43,8% των ασθενών είχε τουλάχιστον μία προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια στους ασθενείς που εντάχθηκαν όσον αφορά την ηλικία (διάμεση ηλικία 13,0 χρόνια, εύρος: 3 έως 25), το φύλο (46,7% θήλεις και 53,3% άρρενες), με πρωτοπαθή ανθεκτικότητα (10,7%) και ιστορικό προηγούμενης μεταμόσχευσης (42,7%). Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν έγχυση (57/64, 89,1%) έλαβαν χημειοθεραπεία γεφύρωσης ενόσω ανέμεναν το Kymriah. Συνολικά σε 60 από τους 64 ασθενείς (93,8%) που έλαβαν έγχυση Kymriah χορηγήθηκε επίσης λεμφολυτική χημειοθεραπεία μετά την ένταξη και πριν την έγχυση μιας εφάπαξ δόσης του Kymriah.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε μέσω του κύριου καταληκτικού σημείου ORR, το οποίο περιελάμβανε τη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση ως CR ή CRi που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 28 ημέρες εντός 6 μηνών από την έγχυση, όπως προσδιορίζεται από την αξιολόγηση της IRC, καθώς και μέσω δευτερευόντων καταληκτικών σημείων περιλαμβανομένων της DOR, του ποσοστού των ασθενών που επέτυχαν CR ή CRi με κατάσταση νόσου MRD αρνητικό και της OS. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν έγχυση, ORR επιδείχθηκε σε 45 ασθενείς (70,3%, 59,4% CR και 10,9% CRi). CR/CRi με MRD-αρνητικό μυελό των οστών αναφέρθηκε σε 43 ασθενείς (67,2%). Η διάμεση DOR δεν επετεύχθη και η πιθανότητα μη ύπαρξης συμβάντων στους 12 μήνες ήταν 70,5%. Η πιθανότητα επιβίωσης στους 24 μήνες ήταν 54,7% και η διάμεση OS υπολογίστηκε σε 29,9 μήνες (95% CI: 15,1, 42,4). Τα αποτελέσματα της OS επιβεβαιώθηκαν σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση της OS (δηλ. διάμεση OS 29,9 μήνες [95% CI: 15,2, NE] με 57,6% πιθανότητα επιβίωσης στους 24 μήνες, με διάμεση παρακολούθηση για την OS 25,9 μήνες), η οποία περιελάμβανε ασθενείς που μετέβησαν σε ξεχωριστή μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης. Επτά ασθενείς (10,9%) που πέτυχαν CR/CRi μετά την έγχυση Kymriah προχώρησαν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων ενόσω βρίσκονταν σε φάση ύφεσης κατά τη διάρκεια της μελέτης, από τους οποίους 5 ασθενείς (7,8%) προχώρησαν σε μεταμόσχευση εντός των πρώτων 6 μηνών από την έγχυση. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα που αναφέρθηκαν για τους ενταγμένους ασθενείς (n=75) επέδειξαν ORR 60,0% (50,7% CR και 9,3% CRi, 57,3% και MRD αρνητικό μυελό των οστών) Η αναφερθείσα συνολική επιβίωση στον ενταγμένο πληθυσμό είναι σε συμφωνία με τον πληθυσμό που έλαβε έγχυση.

### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών υποομάδων.

### *Ασθενείς με ενεργή λευχαιμία του ΚΝΣ*

Από του τέσσερεις ασθενείς με ενεργή λευχαιμία του ΚΝΣ (δηλ. ΚΝΣ-3) που περιλήφθηκαν στην μελέτη B2101J, οι τρεις παρουσίασαν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (Βαθμού 2-4) και παροδικές νευρολογικές ανωμαλίες (Βαθμού 1-3) που απέδραμαν εντός 1-3 μηνών από την έγχυση. Ένας ασθενής κατέληξε εξαιτίας εξέλιξης της νόσου και οι εναπομείναντες τρεις πέτυχαν CR ή CRi και παραμένουν εν ζωή 1,5-2 χρόνια μετά την έγχυση.

### *Διάχτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL)*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Kymriah σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό (r/r) διάχτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL) οι οποίοι έλαβαν  $\geq 2$  γραμμές χημειοθεραπείας, περιλαμβανομένης ριτουξιμάμπης και ανθρακυκλίνης, η υποτροπίασαν μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT), αξιολογήθηκε στην πολυκεντρική, ανοιχτή, βασική μελέτη ενός σκέλους φάσης II C2201 (JULIET). Ασθενείς με T- κύτταρα/πλούσιο σε ιστιοκύτταρα λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (THRBCL), πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα από Β-κύτταρα, πρωτοπαθές μεσοθωρακικό λέμφωμα από Β-κύτταρα (PMBCL), EBV-θετικό DLBCL των ηλικιωμένων, σύνδρομο Richter, και λέμφωμα Burkitt δεν εντάχθηκαν στη μελέτη C2201.

Από τους 167 ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη C2201, οι 115 ασθενείς έλαβαν έγχυση με Kymriah. Περίπου το 31% των ασθενών διέκοψε την μελέτη πριν τη έγχυση του Kymriah. Για 13 ασθενείς (8%) το Kymriah δεν μπόρεσε να παρασκευαστεί. Άλλοι λόγοι για τη διακοπή πριν από την έγχυση του Kymriah περιλάμβαναν θάνατο (n=16, 10%), απόφαση του ιατρού/εξέλιξη της πρωτοπαθούς νόσου (n=16, 10%), απόφαση ασθενούς (n=2, 1%) απόκλιση από το πρωτόκολλο (n=1, 1%) ή ανεπιθύμητες ενέργειες (n=4, 2%) κατά τη διάρκεια της αναμονής της παραγωγής του Kymriah στην κλινική μελέτη. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης που ορίστηκε ως ο χρόνος από την έγχυση Kymriah έως την ημερομηνία ολοκλήρωσης ή διακοπής της παρακολούθησης πριν από την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων στην τελική ανάλυση ήταν 7,7 μήνες (εύρος: 0,4-61,0). Ο διάμεσος χρόνος από την έγχυση Kymriah έως την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων στην τελική ανάλυση ήταν 74,3 μήνες (εύρος: 58,1-86,6).

Οι βασικές πληροφορίες κατά την έναρξη της μελέτης για τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη και που έλαβαν έγχυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Για όλους τους ασθενείς συνελέγη εναρκτήριο υλικό λευκαφαίρεσης και κρυσυντηρήθηκε πριν ή κατά τη διάρκεια της ένταξης στη μελέτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (103/115, 90%) έλαβε θεραπεία γεφύρωσης για σταθεροποίηση της νόσου. Το είδος και η διάρκεια της θεραπείας γεφύρωσης αφέθηκε στην κρίση του ιατρού. 107/115 ασθενείς (93%) έλαβαν λεμφολυτική χημειοθεραπεία πριν την έγχυση του Kymriah. Το Kymriah χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση μίας δόσης ( $0,6-6,0 \times 10^8$  βιώσιμα CAR-θετικά T κύτταρα) σε ένα διαπιστευμένο για το Kymriah κέντρο θεραπείας με τους ασθενείς να είναι είτε εξωτερικοί είτε νοσηλευόμενοι.

**Table 5 Μελέτη C2201: πληροφορίες για τον συνολικά πληθυσμό ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη και ασθενών που έλαβαν έγχυση κατά την έναρξη της μελέτης**

	<b>Εντάχθηκαν N=167 n (%)</b>	<b>Έλαβαν έγχυση N=115 n (%)</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
Μέση (σταθερή απόκλιση)	56 (12,9)	54 (13,1)
Διάμεση (ελάχιστη - μέγιστη)	58 (22 - 76)	56 (22 - 76)
<b>Ηλικιακή κατηγορία (έτη) - n (%)</b>		
<65 έτη	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 έτη	47 (28,1)	26 (22,6)
<b>Φύλο - n (%)</b>		
Αρένες	105 (62,9)	71 (61,7)
Θήλειες	62 (37,1)	44 (38,3)
<b>Προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) - n (%)</b>		
Όχι	93 (55,7)	59 (51,3)
Ναι	74 (44,3)	56 (48,7)
<b>Νόσος σταδίου III/IV κατά την έναρξη στην μελέτη - n (%)</b>		
Όχι	36 (21,6)	27 (23,5)
Ναι	131 (78,4)	88 (76,5)
<b>Αριθμός προηγούμενων γραμμών αντινεοπλασματικής θεραπείας – 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>Κατάσταση νόσου – n (%)</b>		
Ανθεκτική στην τελευταία γραμμή θεραπείας	98 (58,7)	63 (54,8)
Υποτροπή στην τελευταία γραμμή θεραπείας	69 (41,3)	52 (45,2)

Η αποτελεσματικότητα του Kymgiah αξιολογήθηκε μέσω του κύριου καταληκτικού σημείου του βέλτιστου συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR), το οποίο περιλαμβάνει την πλήρη ανταπόκριση (CR) και τη μερική ανταπόκριση (PR) όπως καθορίστηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) καθώς και μέσω των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της ανταπόκρισης (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6 Μελέτη C2201: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα κύτταρα λέμφωμα (DLBCL), μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας**

	Ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη N=167	Ασθενείς που έλαβαν έγχυση N=115
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο<sup>1</sup></b>	<b>N=147</b>	<b>N=99</b>
<b>Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) (CR+PR)<sup>2</sup>, n (%)</b> 95% CI	<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>Ανταπόκριση κατά το μήνα 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>Ανταπόκριση κατά το μήνα 6</b>	<b>N=147</b>	<b>N=99</b>
ORR (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
CR (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)<sup>3</sup></b>	<b>N=54</b>	<b>N=54</b>
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% CI)	Δεν επετεύχθη (10,0, NE <sup>5</sup> )	Δεν επετεύχθη (10,0, NE <sup>5</sup> )
% ελεύθερης υποτροπής πιθανότητας στους 12 μήνες	63,4	63,4
% ελεύθερης υποτροπής πιθανότητας στους 24 μήνες	60,8	60,8
% ελεύθερης υποτροπής πιθανότητας στους 36 μήνες	60,8	60,8
% ελεύθερης υποτροπής πιθανότητας στους 54 μήνες	60,8	60,8
<b>Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>	<b>N=167</b>	<b>N=115</b>
<b>Συνολική επιβίωση (OS)<sup>4</sup></b>		
% πιθανότητα επιβίωσης στους 12 μήνες	41,0	48,2
% πιθανότητα επιβίωσης στους 36 μήνες	29,4	36,6
% πιθανότητα επιβίωσης στους 60 μήνες	25,5	31,7
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	8,2 (5,8, 11,7)	11,1 (6,6, 23,9)
<sup>1</sup> Το κύριο καταληκτικό σημείο αναλύθηκε για όλους τους ασθενείς για τους οποίους παρασκευάστηκε Kymriah στις εγκαταστάσεις της Novartis στις ΗΠΑ.		
<sup>2</sup> Το ORR είναι το ποσοστό ασθενών με την βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR) ως προς την πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR) με βάση τα κριτήρια ανταπόκρισης Lugano (Cheson 2014). Οι ασθενείς που δεν έλαβαν έγχυση ορίστηκαν ως BOR=μη γνωστή (δηλ. μη ανταποκριθέντες).		
<sup>3</sup> Η DOR ορίστηκε ως χρόνος από την επίτευξη CR ή PR, έως την υποτροπή ή το θάνατο λόγω DLBCL, όποιο από τα δύο συμβαίνει πρώτο.		
<sup>4</sup> Το OS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία έγχυσης του Kymriah έως την ημερομηνία θανάτου κάθε αιτίας (N=115) και ο χρόνος από την ένταξη στη μελέτη έως την ημερομηνία θανάτου κάθε αιτίας για τους ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη (N=167).		
<sup>5</sup> Μη εκτιμήσιμο.		

Μεταξύ των 41 ασθενών που επέτυχαν CR, 16 ασθενείς αρχικά είχαν συνολική ανταπόκριση της νόσου η οποία βελτιώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε CR. Οι περισσότεροι ασθενείς (13/16) επέτυχαν την μετατροπή της PR σε CR σε διάστημα 6 μηνών μετά την έγχυση του tisagenlecleucel. Η ORR ήταν συνεπής σε όλες της υποομάδες.

### Οζώδες λέμφωμα (ΟΛ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Kymriah σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό (t/r) οζώδες λέμφωμα (ΟΛ) αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή πολυκεντρική, ενός σκέλους, φάσης II μελέτη (E2202, N=97).

Η βασική μελέτη E2202 (ELARA) περιλάμβανε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί ή υποτροπίασαν σε διάστημα 6 μηνών από την ολοκλήρωση μιας δεύτερης ή επόμενης γραμμής συστηματικής θεραπείας (περιλαμβανομένου αντι-CD20 αντισώματος και αλκυλιωτικού παράγοντα), υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της αντι-CD20 αντισώματος θεραπείας συντήρησης μετά από 2 τουλάχιστον γραμμές θεραπείας, ή υποτροπίασαν μετά από μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT). Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργές ή σοβαρές λοιμώξεις, λέμφωμα που έχει υποστεί μεταμόρφωση ή άλλα επιθετικά λεμφώματα, περιλαμβανομένων ασθενών με ΟΛ Βαθμού 3b, αυτών που είχαν λάβει προηγούμενη αλλογενή HSCT, ή εκείνων που είχαν νόσο με ενεργό εμπλοκή του ΚΝΣ.

Από τους 98 ασθενείς που εντάχθηκαν και υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση, οι 97 ασθενείς έλαβαν έγχυση. Ένας ασθενής πέτυχε πλήρη ανταπόκριση πριν την έγχυση γεγονός που αποδόθηκε στην προηγούμενη τελευταία γραμμή θεραπείας και ως επακόλουθο αποκλείστηκε από την μελέτη πριν από την έγχυση λόγω απόφασης του ιατρού. Από όλους τους ασθενείς είχαν συλλεχθεί προϊόντα λευκαφαίρεσης τα οποία κρυσυντηρήθηκαν πριν ή κατά τη διάρκεια της ένταξης στη μελέτη. Το Kymriah παραδόθηκε για όλους τους ασθενείς που εντάχθηκαν. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης ορίστηκε ως ο χρόνος από την έγχυση Kymriah έως την ημερομηνία ολοκλήρωσης ή τη διακοπή από την παρακολούθηση πριν την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων ήταν 18,6 μήνες (εύρος: 1,8-29,9). Ο διάμεσος χρόνος από την έγχυση του Kymriah έως την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων ήταν 20,8 μήνες (εύρος: 14,4-29,9). Η μελέτη συνεχίζεται.

Από τους 97 ασθενείς που δέχθηκαν έγχυση με Kymriah, 94 ασθενείς είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη σύμφωνα με την Independent Review Committee (IRC) και περιλαμβάνονται στην ανάλυση αποτελεσματικότητας της μελέτης (efficacy analysis set (EAS)).

Οι βασικές αρχικές πληροφορίες για την ένταξη και ανάλυση της αποτελεσματικότητας (EAS) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Περίπου οι μισοί ασθενείς (44/94, 47%) έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης για τη σταθεροποίηση της νόσου μεταξύ της λευκαφαίρεσης και της χορήγησης του Kymriah και όλοι οι ασθενείς έλαβαν λεμφολυτική χημειοθεραπεία. Για όλους τους ασθενείς που έλαβαν έγχυση, το Kymriah χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση ως ενδοφλέβια έγχυση σε πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας είτε ως εσωτερικοί είτε ως εξωτερικοί (18%) ασθενείς.

**Πίνακας 7 Μελέτες E2202: Αρχικές πληροφορίες για τους πληθυσμούς ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη και στην EAS**

	<b>Ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη N=98 n (%)</b>	<b>EAS* N=94 n (%)</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
Μέση (σταθερή απόκλιση)	56,5 (10.34)	56,4 (10.54)
Διάμεση (ελάχιστη – μέγιστη)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
<b>Ηλικιακή ομάδα (έτη) – n(%)</b>		
<65 έτη	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 έτη	24 (24,5)	24 (25,5)
<b>Φύλλο – n (%)</b>		
Άρρεν	65 (66,3)	64 (68,1)
Θήλυ	33 (33,7)	30 (31,9)
<b>Στάδιο νόσου III/IV κατά την είσοδο στην μελέτη – n (%)</b>	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Υψηλή βαθμολογία<sup>1</sup> FLIPI – n (%)</b>	59 (60,2)	57 (60,6)
<b>Ογκώδης νόσος κατά την έναρξη<sup>2</sup> – n (%)</b>	62 (63,3)	61 (64,9)
<b>Αριθμός προηγούμενων γραμμών αντινεοπλασματικής θεραπείας – 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)
Διάμεσος (ελάχιστος – μέγιστος)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
<b>Κατάσταση Νόσου – n (%)</b>		
Ανθεκτική στην τελευταία γραμμή θεραπείας	76 (77,6)	74 (78,7)
Υποτροπή στην τελευταία γραμμή θεραπείας	17 (17,3)	17 (18,1)
<b>Διπλά ανθεκτική<sup>3</sup> – n (%)</b>	67 (68,4)	65 (69,1)
<b>Εξέλιξη της νόσου εντός 24 μηνών (POD24)<sup>4</sup> – n (%)</b>	61 (62,2)	61 (64,9)
<b>Προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSC<sup>T</sup>) – n (%)</b>	36 (36,7)	35 (37,2)
<b>Προηγούμενος αναστολέας PI3K inhibitor – n (%)</b>	21 (21,4)	19 (20,2)

\* Ασθενείς που έλαβαν έγχυση οι οποίοι είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη σύμφωνα με την Independent Review Committee (IRC) περιλαμβάνονται στην ανάλυση αποτελεσματικότητας της μελέτης (efficacy analysis set).

<sup>1</sup> Η FLIPI περιλαμβάνει 5 επισημασμένους προγνωστικούς παράγοντες, FLIPI = sum (όπου προγνωστικός παράγοντας = «Ναι») Χαμηλή: πληρούνται 0-1 κριτήρια, ενδιάμεση: πληρούνται 2 κριτήρια, υψηλή: πληρούνται 3 ή περισσότερα.

<sup>2</sup> Η ογκώδης νόσος ορίζεται σύμφωνα με την IRC ως απεικόνιση που δείχνει κάθε όγκο λεμφαδένα ή εκτός λεμφαδένα όγκο που είναι >7 cm σε διάμετρο η εμπλοκή τουλάχιστον 3 τουλάχιστον θέσεων λεμφαδένων κάθε μία με διάμετρο >3 cm.

<sup>3</sup> Διπλά ανθεκτικοί χαρακτηρίζονται ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ή υποτροπίασαν εντός 6 μηνών μετά από οποιοδήποτε σχήμα θεραπείας με αντι-CD20 και αλκυλιωτικών παραγόντων.

<sup>4</sup> POD24: Ασθενείς με κυρίως ανθεκτικό ή που παρουσιάζουν επιδείνωση της νόσου εντός 24 μηνών από την έναρξη μιας θεραπείας πρώτης γραμμής που περιέχει αντι-CD20 mAb.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε μέσω του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου του ποσοστού πλήρους ανταπόκρισης (CRR), που καταγράφηκε από την έγχυση έως την εξέλιξη της νόσου ή την έναρξη νέας θεραπείας. Η CRR καθορίστηκε από την IRC με βάση τα κριτήρια κατάταξης του Lugano (Cheson 2014). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάναν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), την συνολική επιβίωση (OS). Ο διάμεσος χρόνος από την ένταξη έως την έγχυση ήταν 46 ημέρες (εύρος: 23 έως 127). Η πρώτη αξιολόγηση της νόσου ήταν προγραμματισμένη να γίνει κατά τον τρίτο μήνα μετά την έγχυση.

**Πίνακας 8 Μελέτη E2202: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα (ΟΛ) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας**

	<b>Ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη N=98</b>	<b>Ασθενείς EAS N=94*</b>
<b>Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CRR)<sup>1</sup>, σύμφωνα με την IRC</b> n (%) 95% CI	67 (68,4) (58,2, 77,4)	65 (69,1) (58,8, 78,3)
<b>Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR)<sup>2</sup>, σύμφωνα με την IRC</b> n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)<sup>3</sup>, σύμφωνα με την IRC</b>	<b>N=84</b>	<b>N=81</b>
Διάμεση (μήνες) (95% CI)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)
% πιθανότητα απουσίας συμβάντων στους 9 μήνες (95% CI)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)
CI=Διάστημα εμπιστοσύνης, NE=Δεν υπολογίζεται * Ασθενείς που έλαβαν έγχυση οι οποίοι είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη σύμφωνα με την Independent Review Committee (IRC) και περιλαμβάνονται στην ανάλυση αποτελεσματικότητας. <sup>1</sup> Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το CRR σύμφωνα με την IRC με βάση τα κριτήρια ανταπόκρισης του Lugano (Cheson 2014) και ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR) ή πλήρη ανταπόκριση (CR). Οι ασθενείς που δεν έλαβαν έγχυση έλαβαν θεραπεία ως μη-ανταποκρινόμενοι. <sup>2</sup> Η ORR ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με BOR ή CR ή μερική ανταπόκριση (PR). Οι ασθενείς που δεν έλαβαν έγχυση έλαβαν θεραπεία ως μη-ανταποκρινόμενοι. <sup>3</sup> Η DOR ορίστηκε ως ο χρόνος από την επίτευξη CR ή PR έως την υποτροπή ή το θάνατο λόγω ΟΛ, όποιο προκύψει πρώτο.		

Όλοι οι ανταποκριθέντες πέτυχαν την πρώτη ανταπόκριση (CR ή PR) κατά την πρώτη αξιολόγηση της νόσου που έγινε μετά την έγχυση στους 3 μήνες. Από τους 65 ασθενείς που τελικά CR, 15 ασθενείς (16%) αρχικά είχαν PR. Η πλειονότητα των ασθενών που μετατράπηκαν από PR σε CR εντός 6 μηνών μετά την έγχυση. Κανένας ασθενής που έλαβε έγχυση Kymriah δεν προχώρησε σε μεταμόσχευση ενόσω ήταν σε ανταπόκριση (CR ή PR).

Η πιθανότητα ενός ασθενούς να παραμείνει σε ανταπόκριση (DOR)  $\geq 9$  μήνες ήταν 76% (95% CI: 64,9, 84,3), ενώ η πιθανότητα για έναν ασθενή που επέτυχε CR να παραμείνει σε ανταπόκριση  $\geq 9$  months ήταν 87% (95% CI: 75,6, 93,3).

Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε γενικά συνέπεια στην CRR σε όλες τις υποομάδες, περιλαμβανομένων των ακολούθων υποομάδων με προγνωστικά υψηλού κινδύνου: υψηλή βαθμολογία FLIPI (CRR 63%), προηγούμενη HSCT (CRR 66%), POD24 (CRR 59%), και διπλή ανθεκτικότητα (CRR of 66%).

## Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα ώστε να καθοριστεί εάν υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών υποομάδων, παρόλο που το κλινικό όφελος και η εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών με DLBCL και ΟΛ (23% και 24,7% του πληθυσμού της μελέτης για DLBCL και ΟΛ, αντίστοιχα) ήταν συγκρίσιμα με του συνολικού πληθυσμού.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

### Μελέτη B2401

Διεξήχθη μια μελέτη παρατήρησης (B2401) για να συλλεχθούν μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς στους οποίους έγινε έγχυση tisagenlecleucel από τα μητρώα του Κέντρου Διεθνούς Έρευνας Μεταμόσχευσης Αίματος και Μυελού (Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μεταμόσχευσης Αίματος και Μυελού (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Η μελέτη περιελάμβανε 617 (CIBMTR: 570, EBMT: 47) παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων κατά το χρονικό σημείο αποκοπής των δεδομένων. Η παρασκευή Kymriah για ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών και χαμηλού σωματικού βάρους ήταν εφικτή. 43 ασθενείς (CIBMTR: 40, EBMT: 3) ήταν κάτω των 3 ετών κατά τον χρόνο της έγχυσης. Ο διάμεσος χρόνος από την έγχυση του Kymriah έως την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων παιδιατρικών και νεαρών ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων ήταν 11,8 μήνες για το CIBMTR και 9,0 μήνες για το EBMT.

Μεταξύ των ασθενών ηλικίας κάτω των 3 ετών που περιλαμβάνονταν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας (n=33), CR (περιλαμβανομένης CRi) ως BOR αναφέρθηκε για 26 ασθενείς (78,8%) (95% CI: 61,1, 91,0) και όλοι οι 15 ασθενείς σε CR (περιλαμβανομένης CRi) και με αναφερθέντα MRD δεδομένα ήταν MRD-αρνητικοί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Το εκτιμώμενο ποσοστό DOR κατά τον μήνα 12 ήταν 62,7% (95% CI: 35,0, 81,3).

Η συνολική εμπειρία για την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων ήταν γενικά σύμφωνη με το προφίλ ασφαλείας του tisagenlecleucel.

### Μελέτη C2202

Μια μελέτη φάσης II με το tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) διεξήχθη σε 33 ασθενείς παιδιά και νεαρούς ενήλικες με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό non-Hodgkin λέμφωμα ώριμων Β-κυττάρων (NHL) οι οποίοι έλαβαν έγχυση. Από τους 33 ασθενείς που έλαβαν έγχυση με tisagenlecleucel, 28 ασθενείς (24 ασθενείς, ηλικίας 3-17 ετών και 4 ασθενείς ηλικίας 20-22 ετών) είχαν μετρήσιμη νόσο πριν την έγχυση και περιλαμβάνονται στην ανάλυση αποτελεσματικότητας (EAS)

Η EAS περιελάμβανε ασθενείς με λέμφωμα Burkitt (n=15) διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα β-κύτταρα (n=8), πρωτοπαθές μεσοθωρακικό λέμφωμα Β-κυττάρων (n=3), λέμφωμα γκρίζας ζώνης (n=1) και λέμφωμα υψηλού βαθμού με αναδιατάξεις MYC και BCL2 (n=1). Μεταξύ αυτών των ασθενών η διάμεση ηλικία ήταν τα 14,0 έτη (εύρος: 3 έως 22), 9 (32,1%) ήταν θήλεις και 19 (67,9%) ήταν άρρενες. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 1 (εύρος: 1-3), 17,9% των ασθενών είχαν μία προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν (96,4%) έλαβαν χημειοθεραπεία γεφύρωσης ενόσω ανέμεναν το tisagenlecleucel. Οι ασθενείς έλαβαν την εγκεκριμένη για ΟΛΛ.

Τα αποτελέσματα της EAS έδειξαν ORR 32,1% (95% CI: 15,9, 52,4), με CR 7,1%. Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε χαμηλότερη ORR σε ασθενείς με λέμφωμα Burkitt (20%, 95% CI 4,3, 48,1) σε σύγκριση με τους ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα β-κύτταρα (37,5%, 95% CI: 8,5, 75,5) ή άλλες διαγνώσεις που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη (60,0%, 95% CI: 14,7, 94,7).

Η συνολική εμπειρία με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με CD19+ r/r mature B-cell NHL που έλαβαν έγχυση με tisagenlecleucel στην Μελέτη C2202 ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tisagenlecleucel. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kymriah σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του λεμφοβλαστικού λεμφώματος B-κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από την έγχυση του Kymriah σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ B-κυττάρων και με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL και με υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΟΛ, το tisagenlecleucel ουσιαστικά παρουσίασε μια αρχική ταχεία έκπτωση ακολουθούμενη από βραδύτερη διεκθετική μείωση. Υψηλή διακύμανση μεταξύ των ασθενών σχετίστηκε με τις μετρήσεις *in vivo* έκθεσης ( $AUC_{0-28d}$  and  $C_{max}$ ) σε όλες τις ενδείξεις.

### Κυτταρική κινητική στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ B-κυττάρων

Στον Πίνακα 9 παρακάτω παρέχεται σύνοψη με τις παραμέτρους κυτταρικής κινητικής του tisagenlecleucel στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ B κυττάρων. Η μέγιστη έκπτωση ( $C_{max}$ ) ήταν περίπου 1,5 φορές υψηλότερη στους ασθενείς που πέτυχαν CR/CRi (n=114) συγκριτικά με τους μη ανταποκριθέντες (NR) ασθενείς (n=10) όπως μετρήθηκε μέσω qPCR. Καθυστερημένη και χαμηλότερη έκπτωση παρατηρήθηκε σε NR ασθενείς σε σύγκριση με CR/CRi.

**Πίνακας 9** Παράμετροι κυτταρικής κινητικής του tisagenlecleucel σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ B-κυττάρων (μελέτες B2202 και B2205J)

Παράμετρος	Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία	Ανταποκριθέντες ασθενείς (CR/CRi) N=114	Μη ανταποκριθέντες ασθενείς (NR) N=12
$C_{max}$ (μετάγραφα/μg)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	32.900 (173,8), 114	21.900 (80,7), 10
$T_{max}^{\ddagger}$ (ημέρα)	Διάμεσος [min;max], n	9,85 [5,70, 54,8], 114	20,1 [12,6, 62,7], 10
$AUC_{0-28\eta\mu}$ (μετάγραφα/μg*ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	286.000 (194,9), 114	232.000 (104,5), 8
$T_{1/2}$ (ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	40,0 (436,8), 72	3,78 (222,0), 4
$T_{last}$ (ημέρα)	Διάμεσος [min;max], n	190 [17,8, 1.860], 114	28,8 [13,9 888], 11

### Κυτταρική κινητική σε ενήλικες ασθενείς με DLBCL

Στον Πίνακα 10 παρακάτω παρέχεται σύνοψη με τις παραμέτρους κυτταρικής κινητικής του tisagenlecleucel σε ενήλικες ασθενείς με DLBCL.

**Πίνακας 10** Παράμετροι κυτταρικής κινητικής του tisagenlecleucel σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL κατά την κλινική ανταπόκριση κατά το μήνα 3

Παράμετρος	Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία	Ανταποκριθέντες ασθενείς (CR και PR) N=44	Μη ανταποκριθέντες ασθενείς (SD/PD/Άγνωστο) N=71
$C_{max}$ (μετάγραφα/μg)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	6.070 (256,8), 44	5.000 (391,7), 67
$T_{max}$ (ημέρα)	Διάμεσος [min;max], n	9,02 [5,78, 27,7], 44	8,84 [0,994, 26,7], 67
$AUC_{0-28\eta\mu}$ (μετάγραφα/μg*ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	63.000 (177,7), 43	52.300 (321,4), 62
$T_{1/2}$ (ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	151 (487,5), 31	11,6 (196,2), 49
$T_{last}$ (ημέρα)	Median [min;max], n	930 [17,1, 1.830], 44	41,9 [0,994, 1.040], 67

### Κυτταρική κινητική σε ασθενείς ΟΛ

Στον Πίνακα 11 παρακάτω παρέχεται σύνοψη με τις παραμέτρους κυτταρικής κινητικής του tisagenlecleucel σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛ κατά την BOR.

Η γεωμετρική μέση τιμή  $AUC_{0-28d}$  των ανταποκριθέντων ήταν 2,9 φορές υψηλότερη συγκρινόμενη με αυτή των μη ανταποκριθέντων, ενώ η γεωμετρική μέση τιμή της  $C_{max}$  ήταν 2,1 φορές υψηλότερη σε ανταποκριθέντες συγκρινόμενη με αυτή των μη ανταποκριθέντων.

**Πίνακας 11** Παράμετροι κυτταρικής κινητικής του tisagenlecleucel σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΟΛ

Παράμετρος	Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία	Ανταποκριθέντες ασθενείς (CR και PR) N=81	Μη ανταποκριθέντες ασθενείς (SD/PD) N=12
$C_{max}$ (μετάγραφα/micrograms)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	6.280 (331), 67	3.000 (1190), 8
$T_{max}$ (day)	Διάμεσος [min;max], n	9,92 [2,62, 28,0], 67	13,0 [7,73, 16,0], 8
$AUC_{0-28d}$ (μετάγραφα/μg*ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	57.500 (261), 66	20.100 (18.100), 7
$T_{1/2}$ (ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
$T_{last}$ (ημέρα)	Διάμεσος [min;max], n	191 [19,9, 558], 73	107 [18,7, 366], 10

## Βιοκατανομή

Στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, το tisagenlecleucel έχει δειχθεί ότι υπάρχει στο αίμα και στο μυελό των οστών για διάστημα έως και 5 ετών και 6 μηνών αντίστοιχα. Ο διαμερισμός αίματος προς μυελό των οστών του tisagenlecleucel στο μυελό των οστών ήταν το 50% εκείνου που υπήρχε στο αίμα κατά την ημέρα 28, ενώ κατά τους μήνες 3 και 6 κατανέμεται στο 67% και στις δύο περιπτώσεις. (Μελέτες B2202 and B2205J). Το tisagenlecleucel επίσης κυκλοφορεί και παραμένει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων (μελέτη B2101J) για έως και 1 έτος.

Στους ενήλικες ασθενείς με DLBCL (μελέτη C2201), το tisagenlecleucel έχει ανιχνευθεί για διάστημα έως και 5 έτη στο περιφερικό αίμα και μέχρι τον μήνα 9 στο μυελό των οστών για τους ανταποκριθέντες ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση. Ο διαμερισμός αίματος προς μυελό των οστών στο μυελό των οστών ήταν σχεδόν το 70% αυτού που υπήρχε στο αίμα κατά την ημέρα 28 και το 50% κατά το μήνα 3 τόσο στους ανταποκριθέντες όσο και στους μη ανταποκριθέντες ασθενείς.

Σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛ (μελέτη E2202), το tisagenlecleucel έχει ανιχνευθεί για διάστημα έως και 18 μήνες σε περιφερικό αίμα και μέχρι τον μήνα 3 στον μυελό των οστών για τους ανταποκριθέντες ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση. Ο διαμερισμός αίματος προς μυελό των οστών στο μυελό των οστών ήταν σχεδόν το 54% αυτού που υπήρχε στο αίμα κατά τον μήνα 3 τόσο στους ανταποκριθέντες όσο και στους μη ανταποκριθέντες ασθενείς.

## Αποβολή

Το προφίλ αποβολής του Kymriah περιλαμβάνει διεκθετική μείωση στο περιφερικό αίμα και το μυελό των οστών.

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Δεν υπάρχει εμφανής σχέση μεταξύ της δόσης και των  $AUC_{0-28\eta\mu}$  ή  $C_{max}$ .

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικιωμένοι

Τα διαγράμματα διασποράς των παραμέτρων κυτταρικής κινητικής έναντι της ηλικίας (22 έως 76 έτη) σε ασθενείς με DLBCL και 29 έως 73 έτη σε ασθενείς με ΟΛ δεν αποκάλυψαν σημαντική σχέση μεταξύ των παραμέτρων κυτταρικής κινητικής ( $AUC_{0-28\eta\mu}$  και  $C_{max}$ ) με τη ηλικία.

### Φύλο

Το φύλο δεν προσδιορίστηκε ως σημαντικό χαρακτηριστικό που επηρεάζει την έκπτυξη του tisagenlecleucel στους ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, DLBCL και ΟΛ. Στην μελέτη B2202, υπήρχαν 43% θήλεις και 57% άρρενες ασθενείς, στη μελέτη C2201 38% θήλεις και 62% άρρενες ασθενείς και στη μελέτη E2202 34% θήλεις και 66% άρρενες ασθενείς που έλαβαν Kymriah. Επιπλέον στην μελέτη E2202, οι γεωμετρικοί μέσοι των παραμέτρων έκθεσης ( $C_{max}$  και  $AUC_{0-28d}$ ) δείχθηκε ότι είναι 111% και 106% υψηλότερες, σε θήλεις ασθενείς συγκριτικά με άρρενες ασθενείς αντίστοιχα. Παρόλο που η ερμηνεία της έκπτυξης σε σχέση με το φύλο είναι δύσκολη εξαιτίας επικαλυπτόμενων περιοχών και υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ ασθενών.

### Φυλή/εθνικότητα

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία ότι η φυλή/εθνικότητα επηρεάζει την έκπτυξη του Kymriah στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β, DLBCL και ΟΛ. Στη μελέτη B2202, το 73,4% των ασθενών ήταν Καυκάσιοι, το 12,7% Ασιάτες και το 13,9% ήταν ασθενείς άλλης εθνικότητας. Στη μελέτη C2201, το 85% των ασθενών ήταν Καυκάσιοι, το 9% Ασιάτες, το 4% Μαύροι ή Αφρικανικής Αμερικανικής καταγωγής, και 3 ασθενείς (3%) ήταν άγνωστης φυλής. Στη μελέτη E2202, το 75% των ασθενών ήταν Καυκάσιοι, το 13% Ασιάτες, το 1% Μαύροι ή Αφρικανικής Αμερικανικής καταγωγής, και 10% ήταν άγνωστης φυλής.

### Σωματικό βάρος

Σε ασθενείς με ΟΛΛ DLBCL και ΟΛ, σε όλο το εύρος του βάρους (ΟΛΛ, 14,4 έως 137kg, DLBCL: 38,3 έως 186,7 kg, FL: 44,3 έως 127,7 kg), τα διαγράμματα διασποράς των παραμέτρων κυτταρικής κινητικής τα οποία μετρήθηκαν μέσω qPCR έναντι του βάρους δεν αποκάλυψαν καμία εμφανή σχέση μεταξύ των παραμέτρων κυτταρικής κινητικής με το βάρος.

### Προηγούμενη μεταμόσχευση

Η προηγούμενη μεταμόσχευση δεν επηρέασε την έκπτυξη /διατήρηση του Kymriah στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, τους ενήλικες ασθενείς με DLBCL ή στους ενήλικες ασθενείς με ΟΛ.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η αξιολόγηση της μη κλινικής ασφάλειας του Kymriah εξέτασε τα θέματα ασφάλειας της πιθανής μη ελεγχόμενης κυτταρικής ανάπτυξης των Τ κυττάρων που έχουν υποστεί μεταγωγή *in vitro* και *in vivo* καθώς και τη δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα, τη βιοκατανομή και τη διατήρηση. Βάσει αυτών των μελετών δεν εντοπίστηκαν τέτοιου είδους κίνδυνοι.

### Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Οι δοκιμασίες γονοτοξικότητας και οι μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά δεν είναι κατάλληλες για να αξιολογήσουν τον κίνδυνο ένθετης μεταλλαξιογένεσης παρεμβολής για τα γενετικά τροποποιημένα προϊόντα κυτταρικής θεραπείας. Δεν υπάρχουν εναλλακτικά κατάλληλα ζωικά μοντέλα.

*In vitro* μελέτες έκπτυξης με τα θετικά για την πρωτεΐνη CAR Τ κύτταρα (Kymriah) από υγιείς δότες και ασθενείς δεν έδειξαν στοιχεία μετασχηματισμού και/ή αθανατοποίηση των Τ κυττάρων. *In vivo* μελέτες σε ανοσοκατεσταλμένους μύες δεν έδειξαν σημεία μη φυσιολογικής κυτταρικής ανάπτυξης ή σημεία κλωνικής κυτταρικής έκπτυξης για έως και 7 μήνες, γεγονός που αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη σημαντική περίοδο παρατήρησης για τα μοντέλα ανοσοκατασταλμένων μυών. Πραγματοποιήθηκε μία γονιδιωματική ανάλυση της θέσης εισαγωγής του λεντικού φορέα για τα προϊόντα του Kymriah από 14 μεμονωμένους δότες (12 ασθενείς και 2 υγιείς εθελοντές). Δεν υπήρχαν στοιχεία επιλεκτικής ενσωμάτωσης κοντά σε γονίδια ενδιαφέροντος ή επιλεκτικής ανάπτυξης των κυττάρων που φέρουν θέσεις ενσωμάτωσης ενδιαφέροντος.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες μη κλινικής αναπαραγωγικής ασφάλειας καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κατάλληλα ζωικά μοντέλα.

### Μελέτες σε ζώα νεαρής ηλικίας

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες νεανικής τοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γλυκόζη  
Νάτριο Χλωριούχο  
Διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης  
Δεξτράνη 40 για ενέσιμα  
Διμεθυλικό σουλφοξείδιο  
Νάτριο γλυκονικά  
Νάτριο οξικό  
Κάλιο χλωριούχο  
Μαγνήσιο χλωριούχο  
Νάτριο Ν-ακετυλοτρυπτοφανικό  
Νάτριο καπρυλικό  
Αργίλιο  
Νερό για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

9 μήνες.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά από την απόψυξη. Μετά την απόψυξη, το προϊόν δεν πρέπει να παραμένει για περισσότερο από 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) και η έγχυση πρέπει να γίνεται εντός 30 λεπτών περιλαμβανομένης οποιασδήποτε διακοπής ώστε να διατηρείται η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το Kymgiah πρέπει να αποθηκεύεται και να μεταφέρεται  $\leq -120^{\circ}\text{C}$ , π.χ. σε περιέκτη για κρυογονική φύλαξη στη φάση ατμών υγρού αζώτου και πρέπει να παραμένει κατεψυγμένο έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για θεραπεία, προκειμένου να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα βιώσιμων κυττάρων για τη χορήγηση στον ασθενή. Το αποψυγμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου μετά την απόψυξη.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Σάκοι έγχυσης από συμπολυμερές αιθυλενοοξικού βινυλίου (EVA) με σωλήνωση πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) και διασύνδεση τύπου luer spike με σφράγιση με καπάκι luer-lock που περιέχουν είτε 10-30 mL (σάκοι 50 mL) ή 30-50 mL (σάκοι 250 mL) διασποράς κυττάρων.

Κάθε σάκος έγχυσης τοποθετείται σε ένα προστατευτικό στρώμα συσκευασίας.

Μία εξατομικευμένη θεραπευτική δόση αποτελείται από 1 ή περισσότερους σάκους έγχυσης.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Kymgiah πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Kymgiah πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

### Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στους σάκους έγχυσης του Kymgiah και στα συνοδευτικά έγγραφα. Ο συνολικός αριθμός των σάκων έγχυσης που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές πληροφορίες για τον ασθενή στην ειδική συνοδευτική επισήμανση της κάθε παρτίδας που συνοδεύει το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο χρόνος απόψυξης του Kymgiah και η έγχυση θα πρέπει να συντονίζονται. Ο χρόνος έναρξης της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και ο χρόνος έναρξης θα πρέπει να προσαρμόζεται ως προς την απόψυξη ώστε το Kymgiah να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο λήπτης είναι έτοιμος. Μόλις το Kymgiah έχει αποψυχθεί και βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C), θα πρέπει να εγχέεται εντός 30 λεπτών προκειμένου να διατηρηθεί η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης τυχόν προσωρινής διακοπής κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

### Επιθεώρηση και απόψυξη του(ων) σάκου(ων) έγχυσης

Μην αποψύξετε το προϊόν έως ότου είναι έτοιμο να χρησιμοποιηθεί.

Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να τοποθετείται μέσα σε ένα δεύτερο, αποστειρωμένο σάκο, κατά τη διάρκεια της απόψυξης και για να προστατεύονται οι θύρες από επιμόλυνση και για να αποφευχθεί διαρροή στην απίθανη περίπτωση διαρροής του σάκου. Το Kymgiah θα πρέπει να αποψύχεται στους 37°C χρησιμοποιώντας είτε υδατόλουτρο είτε μέθοδο ξηράς απόψυξης έως ότου ο πάγος να μην είναι ορατός στο σάκο της έγχυσης. Ο σάκος θα πρέπει να αφαιρείται αμέσως από τη συσκευή απόψυξης και να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) έως την έγχυση. Εάν για τη θεραπευτική δόση έχουν παραληφθεί περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης (ανατρέξτε στο πιστοποιητικό παρτίδας για τον αριθμό των σάκων που αποτελούν μία δόση), ο επόμενος σάκος δεν θα πρέπει να αποψυχθεί μέχρι την έγχυση του περιεχομένου του προηγούμενου σάκου.

Το Kymgiah δεν πρέπει να τυγχάνει χειρισμού. Για παράδειγμα, το Kymgiah δεν θα πρέπει να πλένεται (να φυγοκεντρείται και επαναπαιωρείται σε νέο μέσο) πριν από την έγχυση.

Ο(ι) σάκος(οι) έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται(ονται) για τυχόν σκισίματα ή ρωγμές πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έγχυσης φαίνεται να έχει καταστραφεί ή να έχει διαρροή, δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έγχυση και θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

## Χορήγηση

Η ενδοφλέβια έγχυση Kymgiah θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και προετοιμασμένο για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας. Σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), βεβαιωθείτε ότι τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης. Τα νοσοκομεία πρέπει να έχουν πρόσβαση σε επιπλέον δόσεις τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, βεβαιωθείτε ότι είναι διαθέσιμα στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να αντιστοιχίζεται με τα αναγνωριστικά του ασθενούς στον σάκο έγχυσης. Το Kymgiah προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει, σε καμία περίπτωση, να χορηγείται σε άλλους ασθενείς.

Το Kymgiah θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω ενδοφλέβιας σωλήνωσης που δεν περιέχει λάτεξ, χωρίς φίλτρο λευκαφαίρεσης, σε περίπου 10 έως 20 mL ανά λεπτό με ροή βαρύτητας. Ολόκληρο το περιεχόμενο του/των σάκου(ων) έγχυσης πρέπει να εγχυθεί. Αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προετοιμασία του σωλήνα πριν από την έγχυση και για την έκπλυση μετά την έγχυση. Όταν έχει εγχυθεί ολόκληρος ο όγκος του Kymgiah, ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να εκπλυθεί με 10 έως 30 mL ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) με οπίσθια πλήρωση για να διασφαλιστεί η έγχυση όσο το δυνατό περισσότερων κυττάρων στον ασθενή.

Εάν ο όγκος του προς χορήγηση Kymgiah είναι  $\leq 20$  mL, η ενδοφλέβια ένεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος χορήγησης.

### Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Kymgiah πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το ακρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Kymgiah (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1297/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2018  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Απριλίου 2023

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Novartis Pharmaceutical Corporation  
220 East Hanover Avenue  
Morris Plains  
New Jersey  
NJ07950  
Ηνωμένες Πολιτείες

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

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

### **• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

#### **Βασικά στοιχεία**

##### Διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και διαπίστευση των κέντρων θεραπείας

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι τα νοσοκομεία και τα συναφή τους κέντρα τα οποία χορηγούν KYMRIAH είναι πιστοποιημένα σύμφωνα με το συμφωνηθέν πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής σύμφωνα με τα παρακάτω:

- Διασφαλίζοντας την άμεση, επιτόπου πρόσβαση σε μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή πριν από την έγχυση του KYMRIAH. Τα κέντρα θεραπείας πρέπει να έχουν πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από την χορήγηση κάθε προηγούμενης δόσης. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι αντί της τοσιλιζουμάμπης είναι διαθέσιμα επιτόπου κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.
- Διασφαλίζοντας ότι οι επαγγελματίες υγείας (HCP) που εμπλέκονται στη θεραπεία του ασθενούς έχουν ολοκληρώσει το εκπαιδευτικό πρόγραμμα.

## Εκπαιδευτικό πρόγραμμα

Πριν από την κυκλοφορία του KYMRIAH σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές.

### Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους επαγγελματίες υγείας

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το KYMRIAH, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφίσουν, να διαθέσουν και να χορηγήσουν το KYMRIAH θα εφοδιαστούν με ένα έντυπο καθοδήγησης ώστε:

- να διευκολύνεται η αναγνώριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολύνεται η διαχείριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να εξασφαλίσει επαρκή παρακολούθηση των ΗΣΚ και σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολύνεται την παροχή όλων των σχετικών πληροφοριών στους ασθενείς
- να εξασφαλιστεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα αναφέρονται επαρκώς και καταλλήλως
- να εξασφαλιστεί ότι παρέχονται λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη διαδικασία απόψυξης
- πριν από τη θεραπεία ενός ασθενούς, να επιβεβαιώνεται ότι τοσιλιζουμάμνη για κάθε ασθενή είναι διαθέσιμη στο κέντρο θεραπείας. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμνη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, να διασφαλίζεται ότι θα είναι διαθέσιμα επιτόπου κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

### Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ασθενείς

Ωστε να ενημερώνονται οι ασθενείς και να τους παρέχονται εξηγήσεις σχετικά με:

- Τους κινδύνους του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών
- Την ανάγκη να αναφέρουν τα συμπτώματα τους στον θεράποντα ιατρό τους αμέσως
- Την ανάγκη να παραμένουν κοντά στην τοποθεσία όπου τους χορηγήθηκε το Kymriah για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση του Kymriah.
- Την ανάγκη να έχουν μαζί τους την κάρτα ασθενούς συνεχώς

### • Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η ασφάλεια - συμπεριλαμβανομένης της μακροπρόθεσμης ασφάλειας - του Kymriah, ο αιτών θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει μελέτη βασισμένη σε δεδομένα από μητρώο ασθενών με ALL και DLBCL.	Ενημερωτικές αναφορές: Ετήσιες εκθέσεις ασφαλείας και 5-ετείς ενδιάμεσες εκθέσεις  Τελική έκθεση των αποτελεσμάτων της μελέτης: Δεκέμβριος 2038
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Kymriah σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBL, ο αιτών θα πρέπει να καταθέσει τα τελικά αποτελέσματα για τη συνολική επιβίωση της μελέτης CCTL019H2301 – ανοικτή, Φάσης III μελέτης του Kymriah έναντι της καθιερωμένης θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό επιθετικό μη – Hodgkin λέμφωμα Β –κυττάρων.	Μάρτιος 2027

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΑΚΟΥ ΕΓΧΥΣΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Κυμriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  διασπορά κυττάρων προς έγχυση  
tisagenlecleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα *ex vivo* γενετικά τροποποιημένα με χρήση ενός λεντικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντι-CD19 αντιγονικό υποδοχέα (CAR).  
Περιέχει  $1,2 \times 10^6$  έως  $6 \times 10^8$  CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.

Περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει: γλυκόζη, νάτριο χλωριούχο, διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης, δεξτράνη 40 για ενέσιμα, διμεθυλικό σουλφοξείδιο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο N-ακετυλοτρυπτοφανικό, νάτριο καπρυλικό, αργίλιο, νερό για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπορά προς έγχυση  
10 mL-50 mL ανά σάκο.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση  
Μη χρησιμοποιείτε φίλτρο εξάντλησης λευκοκυττάρων

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε  $\leq -120^{\circ}\text{C}$ . Μην αποψύχετε το προϊόν μέχρι να το χρησιμοποιήσετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Name:  
Date of birth:  
Aph ID/DIN:  
Batch:  
Bag x

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή ή τον φροντιστή

### **Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ διασπορά κυττάρων προς έγχυση** tisagenlecleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αυτό το φάρμακο χορηγηθεί σε σας (ή στο παιδί σας), διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτή.
- Επιδεικνύετε πάντα την Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς στον ιατρό ή τον νοσηλευτή όταν τον επισκέπτεστε ή εάν επισκεφθείτε το νοσοκομείο.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Οι πληροφορίες σε αυτό το φυλλάδιο προορίζονται για εσάς ή για το παιδί σας – αλλά στο φυλλάδιο θα αναφέρεται μόνο «εσείς».

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Kymriah και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Kymriah
3. Πώς χορηγείται το Kymriah
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kymriah
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## 1. Τι είναι το Kymriah και ποια είναι η χρήση του

### Τι είναι το Kymriah

Το Kymriah, επίσης γνωστό ως tisagenlecleucel, έχει παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας μερικά από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται T κύτταρα. Τα T κύτταρα είναι σημαντικά τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος. (την άμυνα του σώματος).

### Πώς δρα το Kymriah

Τα T κύτταρα λαμβάνονται από το αίμα σας και ένα νέο γονίδιο εισάγεται στα T κύτταρα ώστε να μπορούν στη συνέχεια να στοχεύσουν τα καρκινικά κύτταρα στο σώμα σας. Όταν το Kymriah εγχέεται στο αίμα σας, τα τροποποιημένα T κύτταρα θα βρουν και θα σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα.

### Για ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Kymriah

Το Kymriah χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- **Της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας Β-κυττάρων (ΟΛΛ Β-κυττάρων)** - μία μορφή καρκίνου που επηρεάζει ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες ηλικίας έως και 25 ετών με τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου όταν αυτός δεν ανταποκρίνεται σε προηγούμενες θεραπείες, έχει επανέλθει δύο ή περισσότερες φορές, ή έχει επανέλθει μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων.
- **Του διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος (DLBCL)** - μία μορφή καρκίνου που επηρεάζει ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων κυρίως στους λεμφαδένες. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερους) με τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου όταν έχει επανέλθει ή δεν ανταποκρίθηκε μετά από δύο ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες.
- **Του οξώδους λεμφώματος (ΟΛ)** – μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λευκοκύτταρα, κυρίως στους λεμφαδένες. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερους) με τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου όταν έχει επανέλθει ή δεν ανταποκρίθηκε μετά από δύο ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες..

Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με τον τρόπο δράσης του Kymriah ή για το λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε το γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Kymriah

### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Kymriah:

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- Εάν δεν μπορείτε να υποβληθείτε σε θεραπεία η οποία ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία, η οποία μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Kymriah παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια και θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σε εσάς.

Θα σας ζητηθεί να εγγραφείτε σε ένα μητρώο για τουλάχιστον 15 χρόνια ώστε να κατανοηθούν καλύτερα τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του Kymriah.

### **Πριν σας χορηγηθεί το Kymgiah θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν:**

- Υποβλήθηκατε σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 μηνών. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν έχετε σημεία ή συμπτώματα της νόσου μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Αυτό συμβαίνει όταν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στο σώμα σας, προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, έμετο, διάρροια και κόπρανα με αίμα.
- Έχετε τυχόν πνευμονολογικά, καρδιολογικά προβλήματα ή προβλήματα με την αρτηριακή πίεση (χαμηλή ή αυξημένη).
- Παρατηρείτε ότι τα συμπτώματα του καρκίνου σας επιδεινώνονται. Αν έχετε λευχαιμία αυτό μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, αίσθημα αδυναμίας, αιμορραγία στα ούλα, εκχυμώσεις. Αν έχετε λέμφωμα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ανεξήγητο πυρετό, αίσθημα αδυναμίας, νυκτερινές εφιδρώσεις, απότομη απώλεια βάρους
- Έχετε λοίμωξη. Η λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν από την έγχυση του Kymgiah.
- Είχατε προσβληθεί ποτέ από ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV.
- Είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος (βλέπε παραγράφους «Κύηση και θηλασμός» και «Αντισύλληψη για τις γυναίκες και τους άνδρες» παρακάτω).
- Κάνατε εμβόλιο τους προηγούμενους 6 μήνες ή σχεδιάζετε να κάνετε ένα τους αμέσως επόμενους λίγους μήνες

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Kymgiah.

### **Εξέταση και έλεγχοι**

#### **Προτού σας χορηγηθεί το Kymgiah ο γιατρός σας θα:**

- Ελέγξει του πνεύμονες, την καρδιά και την αρτηριακή σας πίεση.
- Ελέγξει για σημεία λοίμωξης. Οποιαδήποτε λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν από τη χορήγηση του Kymgiah.
- Ελέγξει εάν το λέμφωμα ή η λευχαιμία σας επιδεινώνεται.
- Ελέγξει για σημεία της νόσου μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD), η οποία μπορεί να συμβεί μετά από μία μεταμόσχευση.
- Ελέγξει το αίμα σας για τα επίπεδα του ουρικού οξέος και για να προσδιορίσει πόσα καρκινικά κύτταρα υπάρχουν στο αίμα σας. Αυτό θα δείξει αν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης μίας κατάστασης, η οποία ονομάζεται σύνδρομο λύσης του όγκου. Μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα τα οποία θα βοηθήσουν στην πρόληψη αυτής της κατάστασης.
- Ελέγξει εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή HIV.

### **Αφού σας έχει χορηγηθεί το Kymgiah**

#### **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο αν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- Πυρετού, που μπορεί να είναι σύμπτωμα λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τακτικά τα αιμοδιαγράμματά σας καθώς ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας και άλλων συστατικών του αίματος μπορεί να μειωθεί.
- Μετρήστε τη θερμοκρασία σας δύο φορές την ημέρα για 3-4 εβδομάδες μετά την θεραπεία με Kymgiah. Αν η θερμοκρασία σας είναι υψηλή, επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό σας.
- Ακραίας κόπωσης, αδυναμίας και δύσπνοιας, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα έλλειψης ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Ευκολότερης αιμορραγίας ή μωλωπισμού, που μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών επιπέδων των κυττάρων που ονομάζονται αιμοπετάλια.

Μπορεί να επηρεαστούν τα αποτελέσματα εξετάσεων για ορισμένους τύπους του ιού HIV - ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

Αφού λάβετε το Kymgiah ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά το αιμοδιάγραμμα σας καθώς μπορεί να παρουσιάσετε μείωση στον αριθμό των κυττάρων του αίματος και των άλλων συστατικών του αίματος.

Μην δωρίσετε αίμα, όργανα, ιστούς, ή κύτταρα.

## Παιδιά και έφηβοι

- Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Kymriah σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.
- Η χρήση του Kymriah δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία του DLBCL. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία του non-Hodgkin λεμφώματος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.
- Το Kymriah δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία του ΟΛ. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Kymriah δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

## Άλλα φάρμακα και Kymriah

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που σας έχουν χορηγηθεί χωρίς συνταγή. Αυτό συμβαίνει διότι άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Kymriah.

Συγκεκριμένα, δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται εμβόλια με ζωντανό μικροοργανισμό:

- στο διάστημα των 6 εβδομάδων πριν από τη χορήγηση ενός βραχέως κύκλου χημειοθεραπείας (που ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία) που απαιτείται για την προετοιμασία του σώματός σας για τα κύτταρα του Kymriah.
- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Kymriah.
- μετά από τη θεραπεία και ενώ το ανοσοποιητικό σας σύστημα βρίσκεται υπό ανάρρωση.

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν απαιτείται εμβολιασμός.

Πριν σας χορηγηθεί το Kymriah ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που μπορεί να εξασθενήσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα όπως τα κορτικοστεροειδή, καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να παρέμβουν στο αποτέλεσμα του Kymriah.

## Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει διότι οι επιδράσεις του Kymriah στις έγκυες γυναίκες ή τις γυναίκες που θηλάζουν δεν είναι γνωστές, και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας ή το νεογέννητο βρέφος/ νεογνό σας.

- Εάν μείνετε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά από τη θεραπεία με το Kymriah, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Θα σας δοθεί τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το Kymriah θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αποτέλεσμα δείξει ότι δεν είστε έγκυος.

## Αντισύλληψη για τις γυναίκες και τους άνδρες

Συζητήστε την περίπτωση εγκυμοσύνης με τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει Kymriah.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να νοιώθουν σύγχυση, να έχουν προβλήματα όπως αλλοιωμένη ή μειωμένη συνείδηση, σύγχυση και σπασμούς αφού τους χορηγηθεί το Kymriah. Για τον λόγο αυτό, μην οδηγείτε, χρησιμοποιείτε βαριά μηχανήματα ή συμμετέχετε σε δραστηριότητες που απαιτούν να είστε σε εγρήγορση για διάστημα 8 εβδομάδων μετά από τη χορήγηση του Kymriah.

## **Το Kymriah περιέχει νάτριο, διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO), δεξτράνη 40 και κάλιο.**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 24,3 έως 121,5 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 1 έως 6% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει δεξτράνη 40 και DMSO (ουσίες που χρησιμοποιούνται για την συντήρηση κατεψυγμένων κυττάρων), οι οποίες και οι δύο μπορεί μερικές φορές να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης.

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο».

### 3. Πώς χορηγείται το Kymriah

Το Kymriah θα σας χορηγείται πάντα από γιατρό σε ένα διαπιστευμένο κέντρο θεραπείας.

#### Δίνοντας αίμα για την παρασκευή του Kymriah

Το Kymriah έχει παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια.

- Ο γιατρός σας θα συλλέξει κάποια ποσότητα από το δικό σας αίμα χρησιμοποιώντας έναν καθετήρα ο οποίος τοποθετείται στη φλέβα σας (μία διαδικασία που ονομάζεται λευκαφαίρεση). Μερικά από τα λευκά σας αιμοσφαίρια διαχωρίζονται από το αίμα σας και το υπόλοιπο αίμα επιστρέφεται στη φλέβα σας. Η διαδικασία θα διαρκέσει 3 έως 6 ώρες και μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί.
- Τα λευκά σας αιμοσφαίρια καταψύχονται και αποστέλλονται για την παρασκευή του Kymriah. Η παρασκευή του Kymriah συνήθως διαρκεί 3 έως 4 εβδομάδες περίπου αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλει.
- Το Kymriah είναι μια θεραπεία που παρασκευάζεται ειδικά για εσάς.
- Πριν από τη χορήγηση του Kymriah, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας χορηγήσει ένα είδος χημειοθεραπείας που ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία για μερικές ημέρες με σκοπό την προετοιμασία του σώματός σας.

#### Θεραπεία του καρκίνου ενόσω το Kymriah παρασκευάζεται

Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρασκευής του Kymriah, το λέμφωμα ή η λευχαιμία σας μπορεί να επιδεινωθούν και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να χρησιμοποιήσει μια επιπρόσθετη θεραπεία (γνωστή ως «θεραπεία γεφύρωσης») ώστε να σταθεροποιήσει τον καρκίνο σας σταματώντας την ανάπτυξη νέων καρκινικών κυττάρων. Αυτή η θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες και αυτές μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της θεραπείας.

#### Άλλα φάρμακα που χορηγούνται αμέσως πριν από τη θεραπεία με Kymriah

Εντός 30 έως 60 λεπτών πριν από τη χορήγηση του Kymriah ενδέχεται να σας χορηγηθούν και άλλα φάρμακα. Αυτό θα βοηθήσει στην πρόληψη των αντιδράσεων στην έγχυση και του πυρετού. Σε αυτά τα φάρμακα μπορεί να περιλαμβάνονται:

- Παρακεταμόλη
- Ένα αντιισταμινικό όπως είναι η διφαινυδραμίνη.

#### Πώς χορηγείται το Kymriah

- Ο γιατρός σας θα ελέγξει ότι τα εξατομικευμένα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο έγχυσης του Kymriah αντιστοιχούν σε εσάς.
- Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το Kymriah μέσω έγχυσης, πράγμα που σημαίνει ότι θα σας χορηγηθεί ως έγχυση μέσω σωλήνωσης στη φλέβα σας. Αυτό συνήθως διαρκεί λιγότερο από 1 ώρα. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης ο γιατρός σας θα ελέγχει αν έχετε δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (πιθανά συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης).
- Το Kymriah αποτελεί εφάπαξ θεραπεία.

#### Μετά την χορήγηση του Kymriah

- Προγραμματίστε να μείνετε σε απόσταση μέχρι 2 ωρών από την κλινική ή το νοσοκομείο όπου υποβλήθήκατε σε θεραπεία για 4 εβδομάδες το λιγότερο μετά από την χορήγηση του Kymriah. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να επισκέπτεσθε καθημερινά το νοσοκομείο για 10 ημέρες το λιγότερο και θα αποφασίσει εάν χρειάζεται να παραμείνετε στο νοσοκομείο ως εσωτερικός ασθενής για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση. Αυτό γίνεται για να μπορεί ο γιατρός σας να ελέγχει εάν η θεραπεία σας δρα και να σας βοηθήσει εάν εμφανίσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, καλέστε τον ιατρό σας ή το νοσοκομείο το συντομότερο δυνατόν για να κλείσετε άλλο ραντεβού.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αφού σας έχει χορηγηθεί έγχυση με Kyngiah. Αυτές συνήθως παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων από την έγχυση, αλλά μπορεί να εμφανισθούν και αργότερα:

##### **Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα**

- υψηλός πυρετός και ρίγη. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο. Άλλα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών είναι η δυσκολία στην αναπνοή, η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, η απώλεια της όρεξης, η κόπωση, ο μυϊκός πόνος, ο πόνος στις αρθρώσεις, το οίδημα, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, ο γρήγορος καρδιακός παλμός, ο πονοκέφαλος, η καρδιακή, πνευμονική και νεφρική ανεπάρκεια και η ηπατική βλάβη. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται σχεδόν πάντα εντός των πρώτων 14 ημερών από την έγχυση.
- προβλήματα όπως αλλοιωμένη σκέψη ή μειωμένη συνείδηση, απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, σύγχυση, διέγερση, επιληπτικές κρίσεις, δυσκολία στην ομιλία και την κατανόηση του λόγου, δυσκολία στη βάδιση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης που λέγεται σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS).
- αίσθημα ζέστης, πυρετός, ρίγος ή τρέμουλο, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη - μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης. Μερικές λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.

##### **Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα**

- Ταχεία διάσπαση κυττάρων του όγκου που προκαλεί απελευθέρωση των περιεχομένων τους στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό μπορεί να παρέμβει στη λειτουργία διαφόρων οργάνων του σώματος, ιδιαίτερα των νεφρών, της καρδιάς και του νευρικού συστήματος.

##### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν έντονες ή σοβαρές, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

##### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Χλωμό δέρμα, αδυναμία, δύσπνοια λόγω χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων ή χαμηλής αιμοσφαιρίνης
- Έντονη ή παρατεταμένη αιμορραγία ή εκχυμώσεις λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων
- Πυρετό με επικίνδυνα χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων
- Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων λόγω του αφύσικα χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων
- Συχνές και επίμονες λοιμώξεις λόγω μειωμένων αντισωμάτων στο αίμα σας
- Αδυναμία, μη φυσιολογικοί καρδιακοί ρυθμοί, λόγω μη φυσιολογικά χαμηλών επιπέδων αλάτων στο αίμα περιλαμβανομένων φωσφόρου, καλίου
- Υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων ή κρεατινίνης στο αίμα που δείχνουν ότι το ήπαρ και οι νεφροί σας δεν δουλεύουν φυσιολογικά
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Λαχάνιασμα, δυσκολία στην αναπνοή, ταχεία αναπνοή
- Βήχας
- Κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα
- Πόνος στα κόκαλα και οσφυαλγία
- Δερματικό εξάνθημα
- Πρησμένοι αστράγαλοι, άκρα πρόσωπο

### **Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Πυρετός, αίσθημα κακουχίας, διογκωμένο ήπαρ, κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών σας, χαμηλός αριθμός κυττάρων του αίματος λόγω σοβαρής ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού
- Ζάλη ή λιποθυμία, έξαψη, εξάνθημα, πυρετός, λαχάνιασμα ή έμετος, κοιλιακό άλγος διάρροια λόγω αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση
- Εξάνθημα, ναυτία, έμετος, διάρροια περιλαμβανομένων αιματηρών κοπράνων (πιθανά συμπτώματα της συμπτώματα της νόσου μωσχεύματος κατά του ξενιστή ή οποία συμβαίνει όταν μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθονται στα δικά σας κύτταρα)
- Πόνος στις αρθρώσεις λόγω υψηλού επιπέδου ουρικού οξέος
- Μη φυσιολογικό αποτέλεσμα αιματολογικών εξετάσεων (υψηλά επίπεδα: φωσφόρου, καλίου, ασβεστίου και νατρίου, D- διμερών του ινώδους, φερριτίνης ορού. Χαμηλά επίπεδα :μιας πρωτεΐνης του αίματος που ονομάζεται λευκωματίνη, νατρίου, μαγνησίου)
- Σπασμοί, επιληπτική κρίση (κρίσεις)
- Μυικοί σπασμοί/κράμπες λόγω αφύσικα χαμηλού επιπέδου αλάτων στο αίμα περιλαμβανομένου του ασβεστίου
- Ακούσιες ή ανεξέλεγκτες κινήσεις
- Ακούσιο τίναγμα του σώματος, δυσκολία στη γραφή, δυσκολία στην προφορική έκφραση των σκέψεων, διαταραγμένη προσοχή, υπνηλία
- Αίσθημα νυγμών η μούδιασμα δυσκολία στην κίνηση λόγω νευρικής βλάβης
- Μειωμένη όραση
- Δίψα, μειωμένη απέκκριση ούρων, σκούρα ούρα, ξηρό κοκκινισμένο δέρμα, ευερεθιστότητα (πιθανά συμπτώματα υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα)
- Απώλεια βάρους
- Νευρικός πόνος
- Άγχος, ευερεθιστότητα
- Σοβαρή κατάσταση σύγχυσης
- Δυσκολία στον ύπνο
- Δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή σε ξαπλωμένη στάση, οίδημα στα πόδια ή τις κνήμες (πιθανά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας), γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός, παύση καρδιακού παλμού
- Οίδημα και πόνος λόγω θρόμβων του αίματος
- Οίδημα λόγω διαρροής υγρών από τα αιμοφόρα αγγεία στον περιβάλλοντα ιστό
- Φούσκωμα και δυσφορία λόγω (κοιλιακή διάταση), συσσώρευσης υγρού στην κοιλιακή χώρα
- Ξηροστομία, πόνος στο στόμα, αιμορραγία στο στόμα
- Κίτρινο δέρμα και μάτια λόγω μη φυσιολογικά υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης στο αίμα
- Φαγούρα
- Υπερβολική εφίδρωση, νυχτερινή εφίδρωση
- Γριπώδης συνδρομή
- Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων
- Υγρό στους πνεύμονες
- Βουλωμένη μύτη
- Πρόβλημα στην πήξη του αίματος (διαταραχές της πήκτικότητας, αυξημένη διεθνής κανονικοποιημένη αναλογία, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, μειωμένο ινωδογόνο του αίματος, παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης)

### **Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (υψηλά επίπεδα μαγνησίου)
- Αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία (πιθανά συμπτώματα του εγκεφαλικού επεισοδίου ως αποτέλεσμα της μειωμένης παροχής αίματος)
- Ζεστό δέρμα ή που κοκκινίζει γρήγορα
- Βήχας που παράγει φλέγμα ή μερικές φορές αίμα, πυρετό, δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή
- Δυσκολία στον έλεγχο της κίνησης

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (πιθανά συμπτώματα μιας αλλεργικής αντίδρασης)
- Αδυναμία ή μούδιασμα στα χέρια ή τα πόδια, επιδείνωση ή απώλεια της όρασης, ύπαρξη παγωμένων και παράλογων σκέψεων που ο ασθενής δεν μοιράζεται με άλλους, πονοκέφαλος, εξασθενημένη μνήμη ή σκέψη, ασυνήθιστη συμπεριφορά

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Kymriah**

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του σάκου έγχυσης μετά την EXP.

Φυλάσσεται και μεταφέρεται  $\leq -120^{\circ}\text{C}$ . Μην αποψύχετε το προϊόν μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι ο σάκος έγχυσης έχει υποστεί βλάβη ή παρουσιάζει διαρροή.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Kymriah**

- Η δραστική ουσία είναι το tisagenlecleucel. Κάθε σάκος έγχυσης του Kymriah περιέχει διασπορά κυττάρων tisagenlecleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T-κυττάρων, τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά ώστε να εκφράζουν τον χημειοθεραπευτικό αντι-CD19 αντιγονικό υποδοχέα (βιώσιμα CAR-θετικά T κύτταρα). 1 ή περισσότεροι σάκοι περιέχουν συνολικά  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  CAR+ βιώσιμα T cells.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκόζη, νάτριο χλωριούχο, διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης, δεξτράνη 40 για ενέσιμα, διμεθυλικό σουλφοξείδιο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο N-ακετυλοτριπτοφανικό, νάτριο καπρυλικό, αργίλιο, νερό για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2, «Το Kymriah περιέχει νάτριο, διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO), δεξτράνη 40 και κάλιο».

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

#### **Εμφάνιση του Kymriah και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Kymriah είναι μία διασπορά κυττάρων προς έγχυση. Παρέχεται ως σάκος έγχυσης, ο οποίος περιέχει μία θολή έως διαυγή, άχρωμη έως ελαφρώς κίτρινη διασπορά κυττάρων. Κάθε σάκος περιέχει 10 mL έως 50 mL διασποράς.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

**CELLFORCURE**

ZA de Courtabœuf  
11 avenue des Tropiques  
91940 Les Ulis  
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Τел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Kymgiah πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Kymgiah πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

### Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στους σάκους έγχυσης του Kymgiah και στα συνοδευτικά έγγραφα. Ο συνολικός αριθμός των σάκων έγχυσης που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές πληροφορίες για τον ασθενή στην ειδική συνοδευτική επισήμανση της κάθε παρτίδας που συνοδεύει το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο χρόνος απόψυξης του Kymgiah και η έγχυση θα πρέπει να συντονίζονται. Ο χρόνος έναρξης της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και ο χρόνος έναρξης θα πρέπει να προσαρμόζεται ως προς την απόψυξη ώστε το Kymgiah να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο λήπτης είναι έτοιμος. Μόλις το Kymgiah έχει αποψυχθεί και βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C), θα πρέπει να εγχέεται εντός 30 λεπτών προκειμένου να διατηρηθεί η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης τυχόν προσωρινής διακοπής κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

### Επιθεώρηση και απόψυξη του(ων) σάκου(ων) έγχυσης

Μην αποψύξετε το προϊόν έως ότου είναι έτοιμο να χρησιμοποιηθεί.

Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να τοποθετείται μέσα σε ένα δεύτερο αποστειρωμένο σάκο κατά τη διάρκεια της απόψυξης και για να προστατεύονται οι θύρες από επιμόλυνση και για να αποφευχθεί διαρροή στην απίθανη περίπτωση διαρροής του σάκου. Το Kymgiah θα πρέπει να αποψύχεται στους 37°C χρησιμοποιώντας είτε υδατόλουτρο είτε μέθοδο ξηρής απόψυξης έως ότου ο πάγος να μην είναι ορατός στο σάκο της έγχυσης. Ο σάκος θα πρέπει να αφαιρείται αμέσως από τη συσκευή απόψυξης και να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) έως την έγχυση. Εάν για τη θεραπευτική δόση έχουν παραληφθεί περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης (ανατρέξτε στο πιστοποιητικό παρτίδας για τον αριθμό των σάκων που αποτελούν μία δόση), ο επόμενος σάκος δεν θα πρέπει να αποψυχθεί μέχρι την έγχυση του περιεχομένου του προηγούμενου σάκου.

Το Kymgiah δεν πρέπει να τυγχάνει χειρισμού. Για παράδειγμα, το Kymgiah δεν θα πρέπει να πλένεται (να φυγοκεντρείται και επαναπαιωρείται σε νέο μέσο) πριν από την έγχυση.

Ο(ι) σάκος(οι) έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται(ονται) για τυχόν σκισίματα ή ρωγμές πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έγχυσης φαίνεται να έχει καταστραφεί ή να έχει διαρροή, δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έγχυση και θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

## Χορήγηση

Η ενδοφλέβια έγχυση Kymgiah θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και προετοιμασμένο για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας. Σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), βεβαιωθείτε ότι τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης. Τα νοσοκομεία πρέπει να έχουν πρόσβαση σε επιπλέον δόσεις τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών. Στην εξαιρετική περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναφέρεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, βεβαιωθείτε ότι είναι διαθέσιμα στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για τη θεραπεία του του σύνδρομου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να αντιστοιχίζεται με τα αναγνωριστικά του ασθενούς στον σάκο έγχυσης. Το Kymgiah προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει, σε καμία περίπτωση, να χορηγείται σε άλλους ασθενείς.

Το Kymgiah θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω ενδοφλέβιας σωλήνωσης που δεν περιέχει λάτεξ, χωρίς φίλτρο λευκαφαίρεσης, σε περίπου 10 έως 20 mL ανά λεπτό με ροή βαρύτητας. Ολόκληρο το περιεχόμενο του/των σάκου(ων) έγχυσης πρέπει να εγχυθεί. Αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προετοιμασία του σωλήνα πριν από την έγχυση και για την έκπλυση μετά την έγχυση. Όταν έχει εγχυθεί ολόκληρος ο όγκος του Kymgiah, ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να εκπλυθεί με 10 έως 30 mL ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) με οπίσθια πλήρωση για να διασφαλιστεί η έγχυση όσο το δυνατό περισσότερων κυττάρων στον ασθενή.

Εάν ο όγκος του προς χορήγηση Kymgiah είναι  $\leq 20$  mL, η ενδοφλέβια ένεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος χορήγησης.

### Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Kymgiah πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Kymgiah (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.